



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76

Raport skrócony

Nr: AOTM-DS-431-16/2013

Data ukończenia: październik 2013 r.

1. Spis treści

1.	Spis treści	2
2.	Wykaz skrótów	4
3.	Informacja dotycząca zlecenia MZ	7
4.	Problem decyzyjny	9
1.1.	Przedmiot i historia wniosku	9
1.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji	10
1.3.	Problem zdrowotny	15
4.1.1.	Definicja	15
4.1.2.	Patogeneza	17
4.1.3.	Epidemiologia	18
4.1.4.	Obraz kliniczny	19
4.1.5.	Klasyfikacja	22
4.1.6.	Diagnostyka	24
4.1.7.	Leczenie	27
4.1.8.	Rokowanie	33
1.4.	Oceniana technologia medyczna	34
4.1.9.	Charakterystyka	34
4.1.10.	Rekomendacje kliniczne	39
4.1.11.	Rekomendacje finansowe	41
4.1.12.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych	46
1.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce	49
4.1.13.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu	49
4.1.14.	Wybór komparatora	50
5.	Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	51
5.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	51
5.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	51
5.1.3.	C88.7 Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne	52
5.1.4.	C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa	52
5.1.5.	C92.0 Ostra białaczka szpikowa	60
5.1.6.	C92.2 Podostra białaczka szpikowa	79
5.1.7.	C92.7 Inna białaczka szpikowa	92
5.1.8.	C94.0 Inne białaczki określonego rodzaju	92
5.1.9.	C94.7 Inna określona białaczka	97
5.1.10.	C96.2 Guzy złośliwe z komórek tucznych	97

5.1.11.	C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych	102
5.1.12.	D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku	102
5.1.13.	D47.7 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych	109
5.1.14.	D72.1 Eozynofilia	109
5.1.15.	D72.8 Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych	115
5.1.16.	Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające	115
6.	Opinie ekspertów klinicznych	121
7.	Kluczowe informacje i wnioski	122
8.	Piśmiennictwo	127
9.	Załączniki	132

2. Wykaz skrótów

ABL – gen ABL, gen mysiej białaczki Abelsona

aCML – podostra białaczka szp kowa (ang. subacute myelogenous leukemia)

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)

allo-BMT – allogeniczny przeszczep szpiku (ang. allogeneic bone marrow transplant)

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ALT– aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)

AML – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)

ASM - agresywna mastocytoza systemowa (ang. aggressive systemic mastocytosis)

auto-HSCT – autologiczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)

BCR – gen BCR, (ang. Breakpoint Cluster Region)

BCR/ABL – gen fuzyjny BCR/ABL

bd – brak danych

BMT – przeszczep szpiku (ang. bone marrow transplant)

C – komparator

CALGB - grupa badawcza ds. nowotworów i białaczek typu B (ang. Cancer and Leukemia Group B)

CEL – przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia)

ChN – chłoniaki nieziarnicze

CLL - przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)

CML – przewlekła białaczka szp kowa (ang. chronic myeloid leukemia)

CMML - przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. chronic myelomonocytic leukemia)

CTCAE - *kryteria* klasyfikacji działań niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

DFSP – guzowaty włókniakomięsak skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans)

DKI – deklaracja konfliktu interesów,

DLT - dawka wywołująca działanie toksyczne (ang. dose limiting toxicity)

EBMT – Europejska grupa Badawcza ds. Transplantacji Szpiku i Krwi (ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation)

ECOG - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)

EPO – erytropoetyna

ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. European Society for Medical Oncology)

FAG - fosfataza alkaliczna granulocytów

FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

FGFR1 – receptor 1 czynnik wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor receptor 1)

GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors)

GKS – glikokortykosteroidy

GM-CSF -czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

HES – zespół hipereozynofilowy (ang. Hypereosinophilic Syndrome)

HSCT – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)

I – interwencja

IC50 - wartość stężenia hamująca żywotność komórek

IFN – interferon

IL – interleukina

IPSS – ang. International Prognostic Scoring System

JAK2 – kinaza Janusowa 2

KIT – gen KIT kodujący kinazę tyrozynową

Klasyfikacja FAB– francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja ostrych białaczek (ang. The French-American-British classification)

LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)

M4eo - białaczka mielomonocytoza z eozynofilią w szpiku (ang. acute myeloid leukemia M4 with bone marrow eosinophilia)

MCL – białaczka z komórek tucznych (ang. mast-cell leukaemia)

MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndrome)

MF - włóknienie szpiku (ang. myelofibrosis)

MPN – nowotwory mieloproliferacyjne

MTD – (ang. maximum tolerated dose)

MZ – Minister Zdrowia

N – liczba pacjentów w badaniu,

n – liczba pacjentów w grupie,

NCI – Amerykański Instytut Onkologii (ang. National Cancer Institute)

nd – nie dotyczy,

NK – naturalni zabójcy (ang. natural killer)

NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)

O – wyniki badania

OBKI – oświadczenie o braku konfliktu interesów,

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

P – populacja

p – wartość p

pc. – powierzchnia ciała

PDGFR – płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor)

PDGFRA – płytkopochodny czynnik wzrostu typ alfa (ang. alpha-type platelet-derived growth factor receptor)

PDGFRB – płytkopochodny czynnik wzrostu typ beta (ang. beta-type platelet-derived growth factor receptor)

PGD2 – prostaglandyna 2

Ph+ - obecny chromosom Philadelphia/Filadelfia

PMF – pierwotne włóknienie szpiku (ang. primary myelofibrosis)

PV - czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera)

r.ż. – rok życia

RARS – oporna na leczenie anemia z pierścieniowatymi sideroblastami (ang. refractory anemia with ringed sideroblasts)

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomised control trial)

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

RP – Rada Przejrzystości

RTG – rentgenografia

S – metodologia badania

SCF – czynnik wzrostu komórek macierzystych (ang. stem cell factor)

SKY-FISH – metoda wielobarwnej oceny chromosomów

SM - mastocytoza systemowa (ang. systemic mastocytosis)

SMC – Scottish Medicines Consortium

TLS – zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome)

TNF alfa - czynnik martwicy guza (ang. Tumor Necrosis Factor)

TSH – hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

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

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

vWF - czynnik von Willebranda (ang. Von Willebrand factor)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

3. Informacja dotycząca zlecenia MZ

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **8 sierpnia 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **9 sierpnia 2013 r.**

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76

Zakres finansowanych świadczeń:

chemioterapia niestandardowa

Wnioskodawca (pierwotny): bd

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów
lecniczych zawierających w swoim składzie
substancję czynną imatynib:**

1) Novartis Europharm Ltd.

- Glivec 50 mg, kapsułki twarde, 30 kapsulek, kod EAN: 5909990909711
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 24 kapsu ki, kod EAN: 5909990000982
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 48 kapsulek, kod EAN: 5909990909810
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 96 kapsulek, kod EAN: 5909990000999
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 120 kapsulek, kod EAN:
5909990909827
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 180 kapsulek, kod EAN:
5909990001002
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 20 tabletek, kod EAN:
5909990001040
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 60 tabletek, kod EAN:
5909990001057
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 120 tabletek, kod EAN:
5909990010356
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 180 tabletek, kod EAN:
5909990010363
- Glivec 400 mg, tabletki powlekane, 10 tabletek, kod EAN:
5909990001064
- Glivec 400 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek, kod EAN:
5909990001071
- Glivec 400 mg, tabletki powlekane, 90 tabletek, kod EAN:
5909990010349

2) Teva Pharma B.V.

- *Imatinib Teva, kapsułki twarde, 100 mg*

20 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026035
20 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026097
60 kaps., kod EAN: 5909991026042
60 kaps., kod EAN: 5909991026103
60 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026059
60 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026134
120 kaps., kod EAN: 5909991026066
120 kaps., kod EAN: 5909991026141
120 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026073
120 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026158
180 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026080
180 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026165

- *Imatinib Teva, kapsułki twarde, 400 mg*

30 kaps., kod EAN: 5909991026172
30 kaps., kod EAN: 5909991026240
30 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026189
30 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026257
90 kaps., kod EAN: 5909991026196
90 kaps., kod EAN: 5909991026264
90 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026202
90 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026271

- *Imatinib Teva, tabletki powlekane, 100 mg*

20 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025779
20 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025854
60 tabl., kod EAN: 5909991025786
60 tabl., kod EAN: 5909991025861
60 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025793
60 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025878
120 tabl., kod EAN: 5909991025809
120 tabl., kod EAN: 5909991025885
120 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025830
120 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025892
180 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025847
180 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025908

- *Imatinib Teva, tabletki powlekane, 400 mg*

30 tabl., kod EAN: 5909991025939
30 tabl., kod EAN: 5909991025977
30 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025946
30 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025984
90 tabl., kod EAN: 5909991025953
90 tabl., kod EAN: 5909991025991
90 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025960
90 x 1 tabl., kod EAN: 5909991026004

4. Problem decyzyjny

1.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.), dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76.

Wskazania opisane kodami zawartymi w zleceniu Ministra Zdrowia zebrano w tabeli poniżej:

Tabela 1. Wskazania objęte zleceniem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C88.7	Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
C92.0	Ostra białaczka szpikowa
C92.2	Podostra białaczka szpikowa
C92.7	Inna białaczka szpikowa
C94	Inne białaczki określonego rodzaju
C94.0	Ostra czerwienica i erytroleukemia
C94.1	Przewlekła czerwienica
C94.2	Ostra białaczka megakarioblastyczna
C94.3	Białaczka z komórek tucznych
C94.4	Ostra szpikowica uogólniona
C94.5	Ostre zwłóknienie szpiku
C94.7	Inne określone białaczki
C96.2	Guzy złośliwe z komórek tucznych
C96.7	Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
D47.1	Przewlekła choroba mieloproliferacyjna

D47.7	Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych
D72.1	Eozynofilia
D72.8	Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych
D76	Niektóre choroby dotyczące układu siateczkowo-śródbłonkowego i chłonnego
D76.0	Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej
D76.1	Limfohistiocytoza z hemofagocytozą
D76.2	Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem
D76.3	Inne zespoły histiocytowe

Przygotowano raport skrócony ograniczony do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z katalogu chemioterapii niestandardowej imatynibu oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych. Do dnia przekazania niniejszego raportu nie otrzymano odpowiedzi.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej, hematologii i immunologii klinicznej zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie imatynibu we wnioskowanych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi udzielił jeden ekspert poproszony o opinię.

1.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „Podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; C88.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76” nie było wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Wydane do tej pory stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące ocenianej technologii zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące imatynibu

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włóknakomięsakami skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)		
<p>Stanowisko RK nr 12/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włóknakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu guzowatych włóknakomięsaków skóry wskazują na potrzebę usprawnienia sposobu leczenia tych chorych oraz poprawienia jakości opieki poprzez utworzenie programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zasadne jest kontynuowanie finansowania tej terapii na dotychczasowych zasadach.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włóknakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uznaje, że analizowane dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania oraz kosztów terapii imatynibem guzowatych włóknakomięsaków skóry wskazują na potrzebę poprawy jakości opieki roztrącanej nad pacjentami z tym schorzeniem, poprzez utworzenie programu zdrowotnego, realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju, celem optymalizacji procesu diagnostyki i terapii. Kontynuowanie finansowania przedmiotowej terapii na dotychczasowych zasadach, do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zapewni pacjentom z nieoperacyjnymi, nawracającymi lub przerzutowymi włóknakomięsakami skóry odpowiedni dostęp do wpływającej na poprawę ich stanu zdrowia terapii.</p>
Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego		

Glivec® (imatynib)		
<p>Stanowisko RK nr 11/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 7/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane, dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatyn bem w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib) rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz kosztów leczenia imatynibem zespołów mielodysplastycznych/mieloprolifereacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia. Stosowanie w rozpatrywanym wskazaniu produktu leczniczego imatynib, pomimo braku w pełni miarodajnych informacji na temat skuteczności, opłacalności ekonomicznej oraz pomimo wysokich kosztów preparatu, powinno być kontynuowane. W opinii ekspertów klinicznych preparat imatyn b jest jedyną skuteczną formą leczenia i pozbawienie pacjentów dostępu do tej konkretnej terapii jest równoznaczne z pozbawieniem ich szansy na poprawę stanu zdrowia. Zgromadzone dowody naukowe są niskiej jakości, nie mniej również stanowią istotną przesłankę świadczącą o skuteczności stosowania preparatu imatynib w analizowanym wskazaniu. Przesłankami ku niefinansowaniu rozpatrywanej technologii medycznej, może być brak dowodów naukowych wysokiej jakości (np. wyniki badań randomizowanych z grupą kontrolną) oraz wysokie koszty leczenia. Te argumenty nie mogą jednak przeważać głosów za utrzymaniem dotychczasowego finansowania leczenia. Zgromadzone informacje (pomimo niskiej jakości) dobitnie wskazują na możliwość uzyskania poprawy</p>

		<p>stanu zdrowia u pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. Natomiast skupienie się wyłącznie na finansowym aspekcie problemu decyzyjnego, czyli w tym przypadku oszczędnościach uzyskanych w wyniku zaprzestania finansowania leczenia nie jest zasadne. Stosowanie leku sierociego (a taki status posiada imatynib) rzadko jest kosztowo-efektywne. Najczęściej pochłania spore nakłady finansowe, ale stanowi jednocześnie jedną z ostatnich linii leczenia (nierazko, ratującą życie) dla niewielkiej populacji chorych.</p>
<p>Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)</p>		
<p>Stanowisko RK nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>W świetle zebranych dowodów naukowych i opinii eksperckich można stwierdzić, że jest to technologia medyczna, która ratuje życie i jej zastosowanie może wyraźnie poprawić rokowanie oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie. Metoda ta daje większe</p>

		<p>szanse na wyleczenie przy mniejszym ryzyku wystąpienia pow kłań, w porównaniu do innych metod, m.in. zastosowania przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Daje też szansę na zmniejszenie wczesnej toksyczności i odległych następstw leczenia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych. Ponadto, dołączenie do chemioterapii imatynibu wyraźnie poprawia rokowania pacjenta i zwiększa szansę uzyskania remisji cytogenetycznej. Dotychczasowe stosowanie tego preparatu wyraźnie poprawiło wyniki leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. W przypadku pacjentów pediatrycznych, stosowanie imatynibu umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i wyzdrowienie.</p>
<p>Objęcie refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057, w ramach programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C 18, C 20, C 48"</p>		
<p>Stanowisko RP nr 99-101/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89-91/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Jednocześnie rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczenia mutacji KIT/PDGFR.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badanie kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie DDG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349, w ramach proponowanego programu lekowego:</p> <p>"Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C 18, C 20, C 48".</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C 20, C48" poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska</p>

	<p>ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>	<p>przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C15, C16, C17, C18, C20, C48” poszerzonego o populację pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Jednocześnie w ślad za Stanowiskiem Rady Prezes Agencji uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji genu KIT lub/i PDGFRA, aby wyłączyć z leczenia uzupełniającego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem.</p> <p>Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo) oraz SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) wskazują na skuteczność kliniczną imatynibu w postępowaniu pooperacyjnym w przypadku GIST o dużym ryzyku nawrotu. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych oraz wytycznymi postępowania klinicznego preparat Glivec powinien być stosowany we wnioskowanym wskazaniu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, zwłaszcza w świetle aktualnego braku alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>
--	--	--

1.3. Problem zdrowotny

4.1.1. Definicja

<i>Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)</i>
<p>Monoklonalna choroba limfoproliferacyjna, która charakteryzuje się gromadzeniem się sprawiających wrażenie dojrzałych morfologicznie, ale niesprawnych czynnościowo limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku kostnym, węzłach chłonnych i śledzionie. Limfocyty przewlekłej białaczki limfocytowej, wywodzące się prawdopodobnie z doświadczonego kontaktem z antygenem komórek pamięci, mają unikatowy immunofenotyp charakteryzujący się obecnością powierzchniowych antygenów B komórkowych CD19, CD20, CD23 oraz typowego dla limfocytów T antygeny CD5.</p>

<i>Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)</i>
<p>Ostre białaczki szpikowe są grupą chorób, w których dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe skutkuje wyparciem prawidłowych komórek układu krwiotwórczego.</p>

Podostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.2)

Podostra białaczka szpikowa (aCML) to postać przewlekłej białaczki szpikowej, w której metodami cytogenetycznymi i molekularnymi nie udaje się wykazać obecności chromosomu Filadelfia (PH+) ani genu BCR-ABL. Wg klasyfikacji WHO należy do zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

Erytroleukemia, białaczka erytroblastyczna (ICD-10 C94.0)

Ostra erytroleukemia jest rzadkim typem ostrej białaczki szpikowej, w której dochodzi do mieloproliferacji erytroblastów. Została sklasyfikowana jako typ "M6" wg FAB (klasyfikacja Francusko-Amerykańsko-Brytyjska).

Przewlekła czerwienica (ICD-10 C94.1)

Czerwienica jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.

Białaczka z komórek tucznych (białaczka mastocytowa) (ICD-10 C94.3)

Białaczka mastocytowa to jedna z postaci mastocytozy wg klasyfikacji WHO 2008, charakteryzująca się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach oraz obecnością $\geq 20\%$ mastocytów w biopsji aspiracyjnej szpiku i $\geq 10\%$ mastocytów we krwi obwodowej.

Ostre zwłóknienie szpiku (ICD-10 C94.5)

Zwłóknienie szpiku zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu. Mutacja dotyczy komórki wielopotentjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik-krew) uwalniają do krwi młode komórki. Częstość występowania PMF z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub ET.

Inna określona białaczka (ICD-10 C94.7) – agresywna białaczka z komórek NK

Agresywna białaczka z komórek NK jest chorobą osób młodszych (mediana wieku 40 lat), o agresywnym przebiegu klinicznym, przebiegającą z zajęciem szpiku kostnego, hepatosplenomegalią i objawami ogólnymi. Chłoniaki nieziarnicze (ChN) to grupa nowotworów cechująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania ich prawidłowych odpowiedników. Nowotwory z komórek T i NK stanowią bardzo heterogenną grupę ChN.

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Agresywna mastocytoza układowa odznacza się zagrażającą życiu dysfunkcją narządów na skutek infiltracji mastocytów. Mięsak mastocytowy – inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanych mastocytów.

Nowotwory mieloproliferacyjne (ICD-10 D47.1)

Nowotwory mieloproliferacyjne to choroby klonalne komórek macierzystych szp. ku. Ich różnorodność fenotypowa jest wynikiem zaburzeń w szlakach przekazywania sygnału komórkowego. Zaburzenia te są rezultatem mutacji w obrębie genów kodujących kinazy tyrozynowe oraz cząsteczki związane z nimi czynnościowo.

Eozynofilia (ICD-10 D72.1)

Jest to zwiększenie bezwzględnej liczby eozynofili $>0,5 \times 10^9/l$. W ponad 90% przypadków zaburzenie ma charakter odczynowy, rzadko jego przyczyną są nowotworowe choroby krwi. Eozynofilię związaną z chorobą nowotworową podejrzewa się w przypadku długo trwającej eozynofili $> 1,5 \times 10^9/l$, współwystępowania powiększenia wątroby i śledziony oraz limfadenopatii, współwystępowania zmian jakościowych krwinek białych.

Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej (ICD-10 D76.0)

Histiocytozę z komórek Langerhansa (histiocytoza x) cechuje klonalna proliferacja zmienionych morfologicznie oraz immunologicznie komórek odpowiadających komórkom Langerhansa. W warunkach prawidłowych komórki Langerhansa są obecne w skórze i węzłach chłonnych. W niektórych przypadkach histiocytozy komórki Langerhansa pochodzą raczej z plazmocytoidalnych monocytów niż śródłonkowych komórek Langerhansa. Częstość histiocytozy z komórek Langerhansa ocenia się na 8-9 przypadków na milion osób z ogólnej populacji na rok.

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (ICD-10 D76.1)**Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem (ICD-10 D76.2)**

Zespół hemofagocytowy (limfohistiocytoza hemofagocytoza) jest zaburzeniem regulacji immunologicznej wywołanym przez cytokiny prozapalne w razie współistniejącej niesprawności komórek odpornościowych. Wydzielane w coraz większej ilości cytokiny prozapalne zamiast efektywnie stymulować komórki odpornościowe, powodują patologicznie nasiloną ogólnoustrojową reakcję zapalną, co prowadzi do uszkodzenia wszystkich narządów.

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą występuje w dwóch postaciach: wrodzonej i nabytej. Postać wrodzona (występująca głównie u dzieci, ale w lżejszych formach spotykana także u dorosłych) wynika z genetycznie uwarunkowanej niesprawności komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T, spowodowanej mutacjami genów dla enzymów wykorzystywanych przez te komórki.

Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem to postać nabyta w wyniku „paraliżu” komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T, spowodowana przez ciężkie zakażenie, najczęściej wirusowe (gł. wirusem Epsteina i Barr). Wskutek takiego paraliżu reakcja cytokinowa na dowolny czynnik zapalny stopniowo się potęguje, bezskutecznie usiłując pobudzić te komórki. Wydzielane w dużych ilościach cytokiny powodują zmiany metaboliczne i narządowe.

4.1.2. Patogeneza**Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)**

Opisano liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, co znacznie przyczyniło się do poznania patomechanizmu choroby; etiopatogeneza pozostaje jednak nadal nieznaną. W określaniu patogenezy pod uwagę bierze się różne koncepcje etiopatogenetyczne oraz zagadnienia związane z receptorem komórek B i swoistymi dla niego antygenami, pochodzenie limfocytów przewlekłej białaczki limfocytowej, przyczyny narastania liczny limfocytów (zaburzenia apoptozy vs nasiloną proliferacją), zmiany cytogenetyczne oraz inne zaburzenia genetyczne.

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Warunkiem transformacji białaczkowej jest współistnienie mutacji:

- aktywującej szlaki przekazywania sygnału, która stymuluje proliferację lub przeżycie prekursorowej komórki białaczkowej
- modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów, która odpowiada za nieprawidłowe różnicowanie komórki białaczkowej

Wielostopniowość patogenezы potwierdzają badania rzadkich dziedzicznych zespołów białaczkowych.

Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy

W większości przypadków układowej mastocytozy stwierdza się obecność mutacji punktowych w obrębie genu kodującego transbłonowy receptor c-KIT, których wynikiem jest jego stała aktywacja, niezależna od obecności liganda KIT. Prowadzi to do niekontrolowanej proliferacji mastocytów i ich oporności na mechanizmy apoptozy. Ostatnio postuluje się również rolę w patomechanizmie mastocytozy innych onkogennych mutacji, zwłaszcza w obrębie genu supresorowego nowotworów *TET2* oraz genu *N-RAS*.

Eozynofilia (ICD-10 D72.1)

Do najczęstszych przyczyn eozynofilii należą: zarażenia pasożytnicze, choroby alergiczne, choroby skóry, choroby płuc z eozynofilią, choroby przewodu pokarmowego, infekcje bakteryjne, choroby tkanki łącznej, przyjmowanie leków, zatrucia, Zespół Wiskotta-Aldricha, Zespół Joba, wrodzona agranulocytoza, niedobór IgA, guzy łitte, białaczki, zespoły limfoproliferacyjne.

4.1.3. Epidemiologia**Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)**

Jest najczęstszym rodzajem białaczki. W Europie Zachodniej i Ameryce Północnej stanowi ona 25-30% wszystkich białacek u osób dorosłych. Rzadko występuje u osób poniżej 30 r.ż. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4/100 tys. osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem, osiągając ponad 30/100 tys. rocznie u osób powyżej 80 r.ż. Mediana wieku rozpoznania jest zbliżona do 70 lat, a u ponad 80% pacjentów choroba jest rozpoznawana po 60 r.ż. Mężczyźni chorują ok. 2 krotnie częściej niż kobiety. U ok. 10 % osób zachorowania na przewlekłą białaczkę limfocytową lub inne chłoniaki występują rodzinie. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia choroby u najbliższych krewnych chorego na przewlekłą białaczkę limfocytową jest trzy razy większe niż w populacji ogólnej.

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 80% wszystkich ostrych białacek u dorosłych. Zapadalność szacuje się średnio na 3,5/100 tys./rok. Zwiększa się wraz z wiekiem i wynosi wg Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review 1975-2007: 10/100 tys./rok po 60 r.ż. i 25/100 tys./rok po 80 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,3 vs 2,9/100 tys./rok).

Podostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.2)

Częstość występowania szacuje się na 1-2/100 rozpoznanych przypadków CML (Ph+). Średni wiek zachorowania jest późniejszy niż

CML (Ph+).

<i>Inna określona białaczka (ICD-10 C94.0) – Ostra erytroleukemia M6</i>

Poniżej 5% ostrych białaczek szpikowych.
--

<i>Inna określona białaczka (ICD-10 C94.2) – Ostra białaczka megakarioblastyczna M7</i>
--

Poniżej 5% ostrych białaczek szpikowych.
--

<i>Przewlekła czerwienica (ICD-10 C94.1)</i>

Zapadalność roczna na czerwienicę prawdziwą wynosi 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40. a 80. r.ż., średnio ~60 r.ż.
--

<i>Inna określona białaczka (ICD-10 C94.7) – agresywna białaczka z komórek NK</i>
--

Wśród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK nie przekracza kilkunastu procent i różni się w poszczególnych regionach świata.

<i>Guzy złośliwe z komórek tłuszcznych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy</i>
--

Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa u dorosłych.

4.1.4. Obraz kliniczny

<i>Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)</i>

Większość chorych ma ponad 60 lat – mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat. Około 30% pacjentów w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy, wykrytej w morfologii krwi zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. U pozostałych chorych objawy – w zależności od zaawansowania choroby – mogą być różne: od niebolesnej limfadenopatii (3/4 chorych), przez częstsze infekcje, zmęczenie, aż do znacznego ubytku masy ciała i krwawień spowodowanych małopłytkowością. Nocne poty i niewielki wzrost ciepłoty ciała występują u ok. 10% chorych. Powiększenie śledziona – najczęściej umiarkowanego stopnia – występuje u połowy chorych.

<i>Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)</i>

Najważniejsze objawy kliniczne ostrych białaczek szpikowych są konsekwencją wyparci prawidłowych komórek układu krwiotwórczego przez komórki białaczkowe i są podobne we wszystkich postaciach ostrych białaczek. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niedokrwistości, małopłytkowości, neutropenii, hiperleukocytozy. Krążące we krwi obwodowej komórki białaczkowe mogą prowadzić do rozwoju pozaszpikowych ognisk choroby pod postacią płaskich lub drobnoguzkowych

nacieków w skórze, przerostu dziąseł, hepatomegalii, powiększenia śledziony, limfadenopatii, nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym (5-16%). Białaczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest przyczyną silnych bólów głowy, zawrotów głowy, nudności, wymiotów, zaburzeń widzenia, objawów ogniskowych (rzadko). Do innych mniej swoistych objawów zalicza się błądź, utratę masy ciała, poty, bóle kostne. W większości przypadków ostre białaczki szpikowe rozpoznaje się wówczas, gdy w szpiku lub we krwi obwodowej występuje co najmniej 20% komórek blastycznych (mieloblastów, monoblastów, promonocytów, megakarioblastów).

Podostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.2)

Podobny jak w CML (Ph+).

1. Objawy ogólne

Przyczyną zgłoszenia się do lekarza jest najczęściej zespół objawów: gorączka, osłabienie, ból kości i stawów, cechy zakażenia (jamy ustnej, płuc), objawy skazy krwotocznej.

2. Objawy związane z niedokrwistością
3. Objawy związane z upośledzeniem odporności (zmiany w jamie ustnej: afty, owrzodzenia, uaktywnienie opryszczki, angina, zmiany okołozębne oraz zwiększona podatność na zakażenia, gł. bakteryjne, także grzybicze)
4. Objawy skazy krwotocznej (objawy skazy małopłytkowej i krwawienia z dróg rodnych i przewodu pokarmowego)
5. Objawy leukostazy (u ok. 5% chorych wskutek zaburzenia przepływu krwi w mikrokrażeniu: zaburzenia czynności OUN, widzenia, objawy hipoksemii, priapizm)
6. Objawy nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe (nacieki w skórze, powiększenie śledziony lub wątroby, węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w komórkach zmysłów, inne objawy ze strony układu oddechowego, serca, układu moczowego, kostno-stawowego, nerwowego)
7. Ból brzucha i objawy otrzewnowe (wskutek pow. kłań infekcyjnych, wybroczyn w ścianie jelita, niedrożności jelit).

Przewlekła czerwienica (ICD-10 C94.1)

Objawy zależą od zaawansowania choroby, liczby poszczególnych krwinek, zwiększonej objętości krwi krążącej oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych.

1. Objawy podmiotowe

- Objawy związane z zespołem nadmiernej lepkości (bóle i zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia widzenia, erytromelalgia)
- Świąd skóry
- Objawy choroby wrzodowej
- Zakrzepica tętnicza lub żylna
- Nadciśnienie tętnicze
- Objawy dny moczanowej
- Objawy nieswoiste (w zaawansowanej fazie choroby): osłabienie, utrata masy ciała, poczucie pełności w jamie brzusznej

2. Objawy przedmiotowe

- Powiększenie śledziony
- Ciemnoczerwone zabarwienie skóry twarzy, rąk, stóp, małżowin usznych, zasinienie warg
- Powiększenie wątroby
- Błony śluzowe jamy ustnej i spojówki są przekrwione, zaczerwienione
- Siatka zastoinowych naczyń żylnych widoczna w badaniu dna oka

Białaczka z komórek tucznych (białaczka mastocytowa) (ICD-10 C94.3)

Białaczkę mastocytową charakteryzuje częsta nieobecność zmian skórnych (w porównaniu do mastocytozy skórnej), nacieki narządowe, >20% mastocytów w szpiku i >10% mastocytów we krwi obwodowej.

Objawy związane z naciekaniem narządów:

- powiększenie wątroby i śledziony,
- zaburzenia wchłaniania – biegunka (niekiedy tłuszczowa) i utrata masy ciała,
- cytopenia jedno- lub wieloukładowa
 - osłabienie – związane z niedokrwistością, a także z zespołem upośledzonego wchłaniania i utratą masy ciała
 - skaza krwotoczna – może być spowodowana małopłytkowością, zmniejszeniem syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie, upośledzeniem wchłaniania witaminy K
 - skłonność do zakażeń – zwłaszcza w przebiegu chorób z upośledzeniem odporności towarzyszących mastocytozie (MDS, chłoniaki, szpiczak mnogi)
- cechy uszkodzenia i niewydolności wątroby
- zmiany w sercu np. zwężenie zastawki aortalnej – wskutek uszkodzenia i zwłóknienia wsierdza pod wpływem nacieku mastocytów i działania uwalnianych przez nie mediatorów
- złamania patologiczne
- objawy ze strony innych narządów: płuc, układu moczowego, opon mózgowo-rdzeniowych

Objawy związane z uwalnianiem mediatorów:

- obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia odruchowa, omdlenia wstrząs, ból głowy – wskutek rozszerzenia naczyń przez histaminę i PGD₂
- duszność – wskutek skurczu oskrzeli wywołanego przez histaminę i PGD₂
- gorączka, ból kostny, osteopenia i osteoporoza – wskutek działania IL-6, heparyny, tryptazy
- zmęczenie, utrata masy ciała i wyniszczenie – wskutek działania TNF alfa
- dyspepsja, biegunka i objawy choroby wrzodowej – wskutek działania histaminy
- objawy neurologiczne i psychiatryczne – depresja, zaburzenia nastroju, utrata koncentracji i nadmierna senność,
- objawy osoczowej skazy krwotocznej – wskutek działania heparyny i zaburzeń wchłaniania witaminy K.

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność. Objawy zajęcia narządów obejmują: powiększenie wątroby i śledziony, cechy niewydolności wątroby, zaburzenia wchłaniania, cytopenię (w zakresie 1 lub więcej układów), złamania kości, jak również objawy ze strony układu oddechowego, serca, układu nerwowego.

Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej (ICD-10 D76.0)

Dokonano klasyfikacji histiocytozy z komórek Langerhansa na 2 kategorie główne:

- histiocytoza z komórek Langerhansa z zajęciem jednego układu (ograniczona) z zajęciem jednoogniskowym kości, węzłów chłonnych lub skóry oraz z zajęciem wielogniskowym kości lub węzłów chłonnych
- histiocytoza z komórek Langerhansa wieloukładowa niskiego (20% chorych) lub wysokiego (80% chorych) ryzyka.

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (ICD-10 D76.1)

Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem (ICD-10 D76.2)

Objawia się pierwotnie stałą gorączką, powiększeniem wątroby i śledziony, pancytopenią oraz charakterystycznymi zmianami biochemicznymi (hiperferytynemią, hipertriglicerydemią, hiperfibrinogenemią). Można też stwierdzić objawy skazy krwotocznej (nie zawsze) błądź i/lub zażółcenie powłok, niekiedy obrzęki, osutkę rumieniową, grudkową lub pęcherzową (bywa ukwotoczona), wysięki w jamach ciała i zaburzenia świadomości.

4.1.5. Klasyfikacja

Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)

Przewlekłe białaczki z dojrzałych (obwodowych) limfocytów wg klasyfikacji WHO:

- Wywodzące się z komórek B
 - Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa
 - Białaczka polimfocytowa z komórek B
 - Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (+/- z krążącymi limfocytami włochatymi)
 - Białaczka włochatokomórkowa
- Wywodzące się z komórek T
 - Białaczka prolimfocytowa z komórek T
 - Białaczka z limfocytów ziarnistych linii T

W celu określenia stopnia zaawansowania choroby stosuje się dwie klasyfikacje: wg Bineta i Rai. Obie opierają się wyłącznie na badaniu przedmiotowym i standardowych testach laboratoryjnych i nie wymagają zastosowania ultrasonografii, tomografii komputerowej ani badania rezonansu magnetycznego.

- *Klasyfikacja Rai*
 - stadium 0 – zwiększona powyżej $5 \times 10^9/l$ liczna monoklonalnych limfocytów o charakterystycznym fenotypie CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD5⁺
 - stadium 1 – kryteria stadium 0 + limfadenopatia
 - stadium 2 – kryterium stadium 1 + powiększona wątroba i śledziona
 - stadium 3 – kryterium stadium 2 + niedokrwistość (Hb <110 g/l)
 - stadium 4 – kryteria stadium 3 + małopłytkowość ($<100 \times 10^9/l$)
- *Klasyfikacja Bineta* (uwzględnia zajęte regiony węzłów chłonnych powiększonych powyżej 1 cm, powiększenie śledziony i wątroby oraz niedokrwistość i małopłytkowość – badane obszary to głowa, szyja i kark włącznie z pierścieniem Waldeyera, pachy, pachwiny, śledziona, wątroba)
 - stadium A – zmiany obejmują nie więcej niż 2 z wymienionych obszarów, nie ma niedokrwistości ani małopłytkowości
 - stadium B – występuje powiększenie w 3 lub więcej obszarach
 - stadium C – stężenie hemoglobiny jest niższe niż 100 g/l lub liczna płytek krwi jest mniejsza niż $100 \times 10^9/l$, niezależnie od powiększenia narządów

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO:

- AML z powtarzalnymi aberracjami genetycznymi
- AML z cechami zależnymi od mielodysplazji
- AML zależna od terapii
- AML niesklasyfikowana
- Mięsak szpikowy
- Rozrosty mieloidalne związane z zespołem Downa
- Rozrost blastyczny z komórek dendrytycznych

- Ostre białaczki o nieokreślonym pochodzeniu liniowym

Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy

Klasyfikacja mastocytóz obejmuje m.in. mastocytozę układową (obok mastocytozy skórnej, pozaskórnego guza mastocytowego i mięsaka mastocytowego). W grupie mastocytóz układowych wyróżnia się indolentną mastocytozę układową, mastocytozę układową z klonalnym rozrostem innych linii komórkowych, agresywną mastocytozę układową i białaczkę mastocytową.

Nowotwory mieloproliferacyjne (ICD-10 D47.1)

1. Ostra białaczka szpikowa
2. Zespoły mielodysplastyczne (MDS)
3. Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN)
 - 3.1. Przewlekła białaczka szpikowa
 - 3.2. Czerwieńca prawdziwa
 - 3.3. Nadpłytkowość samoistna
 - 3.4. Pierwotne zwłóknienie szpiku
 - 3.5. Przewlekła białaczka neutrofilowa
 - 3.6. Przewlekła białaczka eozynofilowa nieokreślona inaczej
 - 3.7. Zespół hipereozynofilowy
 - 3.8. Mastocytoza
 - 3.9. Niesklasyfikowane nowotwory mieloproliferacyjne
4. MDS/MPN – nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne
 - 4.1. Przewlekła białaczka mielomonocytoza
 - 4.2. Młodzieńcza postać białaczki mielomonocytozowej
 - 4.3. Atyпова przewlekła białaczka szpikowa
 - 4.4. MPN/MDS niesklasyfikowane
5. Nowotwory mieloproliferacyjne przebiegające z eozynofilią i zaburzeniami PDGFRA, PDGFRB lub FGFR1
 - 5.1. Nowotwory szpikowe powiązane z eozynofilią i rearanżacją PDGFRA
 - 5.2. Nowotwory szpikowe powiązane z eozynofilią i rearanżacją PDGFRB
 - 5.3. Nowotwory szpikowe powiązane z eozynofilią i rearanżacją FGFR1 (zespół mieloproliferacyjny 8p 11).

4.1.6. Diagnostyka

Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)
<p>Aby potwierdzić rozpoznanie, należy w badaniu morfologii krwi i immunofenotypowaniu komórek białaczkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stwierdzić obecność przynajmniej $5 \times 10^9/l$ monoklonalnych limfocytów B o immunofenotypie CD19+, CD20+, CD23+, CD5+ we krwi obwodowej, albo - stwierdzić cytopenię (niedokrwistość lub małopłytkowość) i dowolną liczbę monoklonalnych limfocytów B o immunofenotypie CD19+, CD20+, CD23+, CD5+ we krwi obwodowej <p>Przewlekłą białaczkę limfocytową należy różnicować z: innymi stanami z klonalną limfocytozą B o immunofenotypie CD19+, CD20+, CD23+, CD5+ (chłoniakiem z małych limfocytów, monoklonalną limfocytozą B-komórkową), białaczką prolimfocytową z komórek B, chłoniakiem z komórek płaszczka.</p>

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)
<p>Zgodnie w wytycznymi European LeukemiaNet; Blood 2010 i WHO 2008 minimalny zestaw badań w diagnostyce ostrej białaczki obejmuje następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfologia (stwierdza się: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, obniżenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, różnego stopnia małopłytkowość, zwykle podwyższona ilość krwinek białych, charakterystyczną cechą ostrej białaczki – przerwę białaczkową w rozmazie krwinek białych, neutropenia) • Mielogram (ocena odsetka dysplazji w poszczególnych liniach) • Trepanobiopsja (podstawowe znaczenie w diagnostyce ostrej białaczki, szpik kostny jest zazwyczaj bogatokomórkowy, lecz o znacznie zmniejszonym składzie, właściwe elementy układu krwiotwórczego są w znacznym stopniu wyparte przez komórki blastyczne) • Immunofenotyp – oznaczenie markerów prekursorowych, granulocytarnych, monocytowych, megakariocytowych i erytroidalnych (analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia rozpoznania ostrej białaczki i prawidłowego rozróżnienia jej typu, za obecność danego markiera w AML przyjmuje się jego ekspresję na poziomie co najmniej 20% komórek białaczkowych choć dla niektórych markerów przyjęto niższy poziom ekspresji (>10% komórek białaczkowych) • Cytogenetyka klasyczna (niezbędny element diagnostyki AML i podstawa klasyfikacji WHO 2008) • Fluorescencja hybrydyzacja <i>in situ</i> • Genetyka molekularna

Podostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.2)
<p>Rozpoznanie</p> <p>Badania pomocnicze</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Morfologia krwi obwodowej <ul style="list-style-type: none"> • Duża leukocytoza (często $<300000/\mu l$) • Często niedokrwistość i małopłytkowość 2. Morfologia szpiku <p>Biopsja aspiracyjna, trepanobiopsja – obraz podobny jak w CML (Ph+), obecna dysplazja linii neutrofilopoetycznej,</p>

erytropoetycznej i megakariopoetycznej

3. Badania cytogenetyczne

Nie ma chromosomu Ph; u~80% chorych obecne inne nieswoiste aberracje; trisomia chromosomu 8, 13; delecje 20q i 17q, delecje 12p

4. Badania molekularne

Nie ma genu fuzyjnego BCR-ABL

5. Inne badania laboratoryjne

Aktywność FAG może być zmniejszona, ale nie tak wyraźnie jak w CML (Ph+)

Kryteria diagnostyczne aCML wg WHO (wszystkie kryteria muszą być spełnione):

1. Leukocytoza krwi obwodowej w wyniku zwiększenia liczby dojrzałych neutrofilów i mniej dojrzałych komórek linii neutrofilopoetycznej
2. Wyraźne cechy dysplazji granulocytów
3. Nie ma chromosomu Ph ani genu BCR-ABL
4. Prekursory neutrofilów (promielocyty, mielocyty, metamielocyty) stanowią $\geq 10\%$ ogólnej liczby leukocytów we krwi obwodowej
5. Bazofilia ($< 2\%$ leukocytów krwi obwodowej)
6. Bez względu na liczbę monocytów we krwi obwodowej może być zwiększona, ale odsetek monocytów $\leq 10\%$
7. Szp k bogatokomórkowy, z nasiloną proliferacją i dysplazją linii neutrofilopoetycznej, może wystąpić dysplazja linii erytropoetycznej i megakariopoetycznej
8. $< 20\%$ blastów we krwi obwodowej i szp ku.

Erytrolaukemia, białaczka erytroblastyczna (ICD-10 C94.0)

Kryteria rozpoznania M6

- M6a (Erytroleukemia)

50% lub więcej wszystkich komórek jądrzastych szpiku kostnego stanowią erytroblasty, dyserytropoeza znacznego stopnia, 20% lub więcej pozostałych komórek jądrzastych (nieerytroidalnych) stanowią mieloblasty.

- M6b (Czysta białaczka erytroidalna)

W rzadkich przypadkach linia erytroidalna jest jednym komponentem występującym w ostrych białaczkach; rozrost linii mieloidalnej nie jest obserwowany. W linii erytroidalnej przeważają lub występują wyłącznie proerytroblasty oraz wczesne erytroblasty zasadochłonne. Komórki te stanowią 90% lub więcej komórek szpiku. Mimo braku mieloblastów, taki przypadki należy traktować jako ostre białaczki. WHO proponuje, aby białaczki blastyczne ograniczone do linii erytroidalnej traktować jako nowotwory erytroidalne.

- M6c (Erytroleukemia i czysta białaczka erytroidalna)

Szp k bogatokomórkowy z licznymi mieloblastami i proerytroblastami.

Przewlekła czerwienica (ICD-10 C94.1)

Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej wg WHO 2008 (ro rozpoznania muszą być spełnione kryteria główne i 1 kryterium mniejsze albo 1 kryterium główne i 2 kryteria mniejsze)

1. Kryteria główne

- Hb $> 18,5$ g/dl u mężczyzn i $> 16,5$ g/dl u kobiet lub obecność innego dowodu na zwiększoną masę erytrocytów
- Obecność mutacji V617F genu JAK2 lub innych funkcjonalnie podobnych mutacji (np. zlokalizowanego w egzonie 12 genu JAK2)

2. Kryteria mniejsze

- Stwierdzenie w biopsji aspiracyjnej bogatokomórkowego szpiku z rozrostem linii erytropoetycznej, neutrofilopoetycznej i megakariopoetycznej
- Zmniejszone stężenie EPO w surowicy

- Samoistny (bez dodatku EPO) wzrost linii erytroidalnych przez komórki prekursorowe linii erytropoetycznej *in vitro*

Ostre zwłóknienie szpiku (ICD-10 C94.5)

Diagnostyka

Minimum postępowania diagnostycznego obejmuje:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem osłabienia i objawów katabolizmu (utrata masy ciała, stany podgorączkowe, poty nocne);
- badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości śledziony, wątroby i węzłów chłonnych;
- badania laboratoryjne:
 - panel podstawowy: morfologia z rozmazem, LDH, badanie w kierunku obecności mutacji genu JAK2, biopsja aspiracyjna szpiku (może być „sucha”) oraz badanie histopatologiczne trepanobiopsatu,
 - panel rozszerzony (w przypadku nieobecności mutacji JAK2): badanie mutacji genu MPL, RTG kości długich.

Rozpoznanie

Kryteria duże:

- 1.Hiperprolifracja megakariocytowa z atypią megakariocytów* w badaniu szpiku, zwykle współistniejąca z retikulinowym lub kolaganowym włóknieniem; w przypadku nieobecności włóknienia retikulinowego zmianom w megakariocytach musi towarzyszyć zwiększenie komórkowości szpiku charakteryzujące się proliferacją granulopoezy i często zmniejszeniem odsetka erytropoezy.
- 2.Stwierdzenie obecności mutacji JAK2 617V>F lub innego markera klonalności (np. MPL-515W>L/K) lub przy braku potwierdzenia klonalności wykluczenie włóknienia szpiku spowodowanego procesem zapalnym a bo chorobą nowotworową.
- 3.Wykluczenie PV**, PBSz***, MDS**** i innych nowotworów szpikowych.

Kryteria małe:

- 1.Leukoerytroblastozą we krwi obwodowej.
- 2.Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
- 3.Niedokrwistość.
- 4.Splenomegalia.

*Obecność małych lub dużych megakariocytów z zaburzonym stosunkiem jądrowo/cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, rozdętymi lub nieregularnie pofałdowanymi jądrami.

**Poprzez stwierdzenie nieobecności zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości charakterystycznych dla PV w wyniku leczenia substytucyjnego żelazem chorych z obniżonym stężeniem ferrytyny. Wykluczenie PV opiera się na ocenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Badanie masy krążących erytrocytów nie jest konieczne.

***Nieobecność chromosomu Ph lub rearanżacji BCR/ABL

****Nieobecność dysgranulopoezy i dyserytropoezy w badaniu szpiku.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów dużych i 2 kryteriów małych.

Parametry morfologii krwi są niecharakterystyczne. Najczęściej występuje niedokrwistość. U około połowy chorych stwierdza się stwardnienie kości (osteosclerosis).

Inna określona białaczka (ICD-10 C94.7) – agresywna białaczka z komórek NK

Podstawą rozpoznania ChN jest badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu wraz z oceną immunofenotypową, którą można przeprowadzić z wykorzystaniem skrawków materiału biopcyjnego (immunohistochemia) lub w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, to jest do limfocytów T (CD2, CD3, CD7, CD4, CD8) lub komórek NK (CD16, CD56).

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co wyznacza następowe leczenie. Do badań niezbędnych w rozpoznaniu mastocytozy należy pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto: badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem m kroskopowym, podstawowe badania biochemiczne (+ badanie tryptazy w surowicy), badanie cytologiczne, cytogenetyczne, immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej szp ku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsatu, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie c-KIT.

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (ICD-10 D76.1)**Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem (ICD-10 D76.2)**

Badania laboratoryjne

1. Morfologia krwi z rozmazem – pancytopenia (w tym zwykle limfopenia)
2. Badania biochemiczne
3. Mogą występować zaburzenia hemostazy odpowiadające rozsiańemu krzepnięciu wewnątrznacyniowemu 9DIC).

Badania morfologiczne

W szpiku, a także w śledzionie, węzłach chłonnych, czasem w innych narządach lub w płynie mózgowo-rdzeniowym można stwierdzić patognomiczne hemofagocyty – makrofagi, w których cytoplazmie widoczne są pochłonięte eryocyty, czasem też inne komórki (np. leukocyty, płytki krwi) lub ich fragmenty.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie kryteriów określonych przez Histiocyte Society:

1. Rozpoznanie molekularne – stwierdzenie odpowiedniej mutacji, lub
2. Spełnienie ≥ 5 z 8 kryteriów:
 - Gorączka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
 - Powiększenie śledziony
 - Cytopenia krwi obwodowej co najmniej 2 z 3 linii: hemoglobina $< 9\text{g/dl}$, płytki krwi $< 100000/\mu\text{l}$, neutrofile $< 1000/\mu\text{l}$
 - Hipertiglicydemia (na czczo $\geq 3\text{mmol/l}$ [265 mg/d]) i/lub hiperferrytynemia $\geq 500\ \mu\text{g/l}$
 - Hemofagocyty w szp ku, płynie mózgowo-rdzeniowym lub węzłach chłonnych
 - Zmniejszona aktywność komórek NK lub jej brak
 - Stężenie sCD25 (łańcuch α receptora interleukiny 2) $\geq 2400\text{U/ml}$.

Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej (ICD-10 D76.0)

Zgodnie z kryteriami z 1987 roku w celu rozpoznania klasycznej postaci choroby należy potwierdzić obecność ziarnistości Birbecka w badaniu pod mikroskopem elektronowym oraz CD1a w badaniu immunohistochemicznym.

4.1.7.Leczenie**Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)**

Uważa się, że wyleczenie przewlekłej białaczki limfocytowej chemioterapią nie jest możliwe, a celem takiej terapii jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości. Jedyną metodą prowadzącą do wyleczenia jest allotransplantacja komórek macierzystych. Jej wykonanie jest możliwe u niewielu chorych. Metoda ta jest obciążona wysokim ryzykiem śmiertelnych powikłań. Rozpoczęcie leczenia uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby.

- chlorambucyl w monoterapii: przez dziesięciolecia był lekiem pierwszej linii u wszystkich chorych. Stosowanie go jest nadal leczeniem z wyboru u osób starszych, ze współistniejącymi poważnymi chorobami lub z złym stanem ogólnym. Wśród osób

nieleczonych, odpowiedź na leczenie uzyskuje się u 60-90%. Odsetek całkowitych remisji wynosi do 20%.

- bendamustyna w monoterapii: analog puryn, lek alkalizujący. W niedawno zakończony badaniu klinicznym okazała się skuteczniejsza od chlorambucylu pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie, odsetka odpowiedzi całkowitych oraz czasu do progresji choroby. Jej toksyczność hematologiczna jest jedną wyższą.

- analogi nukleozydów purynowych w monoterapii: mają podstawowe znaczenie w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Do często stosowanych preparatów zalicza się: fludarabinę, kładrybinę i pentostatynę. Stosując te leki w monoterapii pierwszej linii uzyskuje się większy odsetek odpowiedzi na leczenie (nawet ponad 70% leczonych), w tym również całkowitych remisji oraz dłuższy czas wolny od progresji i dłuższy czas przeżycia niż w przypadku zastosowania chlorambucylu. Analogi nukleozydów purynowych są podstawą schematów chemioterapii powszechnie stosowanych w różnych fazach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

- przeciwciała monoklonalne: odgrywają bardzo istotną rolę w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Zastosowanie znajdują: rytuksymab (zastosowany w monoterapii ma znacznie mniejszą skuteczność w przewlekłej białaczce limfocytowej niż w chłoniakach niezaiamicych – w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej stosowany jest w skojarzeniu z analogami puryn), alemtuzumab (stosuje się w przypadku oporności na analogi puryn oraz u pacjentów z defektem p53, również w pierwszej linii terapii, może mieć także znaczenie w eliminacji choroby resztkowej i w przygotowaniu do przeszczepień komórek krwiotwórczych), ofatumumab (zalecany u pacjentów z podwójną opornością na analogi puryn i alemtuzumab lub u pacjentów, u których zastosowanie alemtuzumab nie jest optymalne ze względu na masywną limfadenopatię).

- leczenie skojarzone: najbardziej aktywna terapia opiera się na skojarzeniu analogu nukleozydu purynowego, cyklofosfamidu i przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 – rytuksymabu.

Terapia pierwszej linii:

- chorzy bez czynników ryzyka powikłań intensywnego leczenia: schemat immunoterapii FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub RCC (rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid). Schematy charakteryzują się podobną skutecznością i toksycznością, brak jednak bezpośrednio je porównujących. Schemat RCC rekomendowany jest przez ESMO (wytyczne z 2010 r.) jako standardowa terapia u pacjentów 60 r.ż., w dobrym stanie klinicznym, bez istotnych chorób towarzyszących i z prawidłową czynnością nerek.
- chorzy z czynnikami ryzyka powikłań intensywnego leczenia: u chorych obarczonych poważnymi chorobami towarzyszącymi, ze złym stopniem sprawności lub u osób w zaawansowanym wieku standardowym lekiem pierwszej linii pozostaje chlorambucyl lub jako alternatywa kombinacje oparte na analogach puryn bez rytuksymabu (FC – fludarabina + cyklofosfamid i CC – kładrybina + cyklofosfamid) oraz schemat PCR (pentostatyna, cyklofosfamid i rytuksymab), chemioterapia zredukowanymi dawkami chemioterapeutyków lub bendamustyna.

Terapia drugiej linii: zgodnie z wytycznymi ESMO jeżeli odpowiedź na leczenie pierwszej linii utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy w przypadku chemioterapii lub 24 miesiące w przypadku immunochemioterapii z rytuksymabem, uzasadnione jest powtórzenie terapii wg tego samego schematu. W przypadku krótszej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć jedną z opcji: schemat zawierający alemtuzumab i następnie allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (u chorych młodszy w dobrym stanie klinicznym), immunochemioterapia z rytuksymabem (FCR lub RCC) u chorych leczonych w pierwszej linii lekiem a kilującym, schematy zawierające alemtuzumab lub bendamustyna lub leczenie ofatumumabem i skojarzenie rytuksymabu z glikokortykosteroidami w wysokich dawkach u chorych niekwalifikujących się do allotransplantacji i u których nie stwierdzono delecji 17p lub alemtuzumab u pacjentów niekwalifikujących się do allotransplantacji, u których stwierdzono delecję p17.

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Leczenie ostrej białaczki szpikowej z powtarzalnymi aberracjami genetycznymi oraz mięsaka szpikowego (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej):

- chorzy <60 lat
 - indukcja remisji: antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna, idarubicyna) z cytarabiną (tzw. program 3+7)
 - leczenie poremisyjne: chemioterapia konsolidująca (cytarabina), autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, leczenie

<p>podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót i oporność na leczenie indukcyjne: cytarabina w dużych lub pośrednich dawkach w połączeniu z analogami nukleozydów purynowych (kladrybina, fludarabina), mitoksantronem, czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów <ul style="list-style-type: none"> • chorzy 60-75 lat <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie indukujące: daunorubicyna w mniejszych dawkach oraz cytarabina ○ leczenie poremisyjne: leczenie konsolidujące kilkoma cyklami średnich dawek cytarabiny ○ należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem • chorzy po 75 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy w dobrym stanie ogólnym bez chorób współistniejących mogą być leczeni wg schematu 3+7, najczęściej jednak należy unikać intensywnej chemioterapii indukującej ○ zaleca się również jedną z metod: cytarabina w małych dawkach, hydroksymocznik, leczenie wspomagające <p><i>Leczenie ostrej białaczki promielocytowej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie indukujące: tretynoina i antracyklina (np. idarubicyna) • leczenie poremisyjne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie konsolidujące: antracyklina (idarubicyna, daunorubicyna) w połączeniu z tretynoiną lub cytarabina/trójtlenek arsenu ▪ leczenie podtrzymujące: tretynoina, 6-merkaptopuryna i metotreksat <p><i>Leczenie nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dokanałowe podanie cytarabiny i liposomalnej cytarabiny • uzupełniające napromieniowanie OUN <p><i>Leczenie wspomagające:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych • przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych • profilaktyka infekcji • stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu • leczenie chorób współistniejących

Podostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.2)

Najczęściej stosuje się hydroksymocznik lub 6-merkaptopurynę. Ze względu na złe rokowanie i nieskuteczność imatynibu u chorych w młodszy wieku należy rozważyć BMT.

Erytrolukemia, białaczka erytroblastyczna (ICD-10 C94.0)

Leczenie erytroleukemii opiera się na chemioterapii, często z użyciem cytarabiny, daunorubicyny i idarubicyny.

Przewlekła czerwienica (ICD-10 C94.1)

Wybór sposobu leczenia zależy do występowania czynnika ryzyka u pacjenta:

1. Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych
 - Wiek >60 lat
 - Epizod powikłań zakrzepowych w wywiadzie
 - Leukocytoza >15000/ μ l
 - Występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu)
2. Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych
 - Liczba płytek krwi >150000/ μ l
 - Nabyta postać choroby von Willebranda

Chorych o małym ryzyku (nie występuje żaden z w.w. czynników) można leczyć upustami krwi; powinni też otrzymywać leczenie przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy lub inny lek w małej dawce). Ten schemat leczenia powinien być zastosowany także w przypadku kobiet ciężarnych.

Chorzy o dużym ryzyku (występuje ≥ 1 czynnik ryzyka) wymagają, poza upustami krwi, wdrożenia leczenia cytoredukcyjnego.

1. Upusty krwi
2. Leki cytoredukcyjne: hydroksymocznik, interferon alfa, anagrelid, ewentualnie busulfan (u os. >70 r.ż. lub u których przewidywany czas przeżycia <10 lat)
3. Leczenie przeciwplatekcyjne: kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna (dla osób z przeciwwskazaniami do kwasu acetylosalicylowego)
4. Leczenie hiperurykemii: nawodnienie i allopurynol
5. Leczenie objawowe: cyproheptadyna, cymetydyna, paroksetyna, interferon alfa (świąd skóry)
6. Leczenie powłok krwotocznych – kwas traneksamowy, w nabytym zespole Von Willebranda – desmopresyna, koncentraty vWF.

Białaczka z komórek tłuszczowych (białaczka mastocytowa) (ICD-10 C94.3)

Leczenie objawowe dotyczy m.in.

- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (objawy dyspeptyczne, choroba wrzodowa – H2-blokery i inhibitory pompy protonowej; biegunka/bóle brzucha – leki hamujące degranulację mastocytów: ketotifen, kromoglikan disodowy; zespół złego wchłaniania i wodobrzusze – GKS)
- zmiany kostne – preparaty wapnia i witamina D, bisfosfoniany, interferon alfa i radioterapia paliatywna w niektórych przypadkach

Leczenie białaczki mastocytowej wymaga chemioterapii wielolekowej (jak w ostrej białaczce szpikowej) lub stosowania kladrybiny ew. z interferonem alfa-2b. Wobec ograniczonej skuteczności farmakoterapii należy rozważyć alo-BMT.

Leczenie białaczki mastocytowej obejmuje:

- 1) indukcję remisji całkowitej (usunięcie masy guza); dodatkowo powtórzonej w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji;
- 2) konsolidację remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych;
- 3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zapobiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:
 - allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT), stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
 - autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT), stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
 - leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;
 - obserwacja+ kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;
- 4) leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;
- 5) leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.

Zgodnie z kryteriami EBMT brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest zbyt zaawansowana a bo stan chorego jest zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).

Ostre zwłóknienie szpiku (ICD-10 C94.5)

Celem leczenia jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wydłużenie okresu przeżycia, którego mediana wynosi około 5 lat. Przeżycie jest

jednak zróżnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników ryzyka.

Do niekorzystnych czynników ryzyka zalicza się:

- wiek powyżej 65 lat;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl;
- liczba krwinek białych powyżej 25 G/l;
- obecność blastów we krwi obwodowej $\geq 1\%$;
- obecność objawów ogólnych.

Stwierdzenie występowania jednego objawu zalicza chorego do grupy pośredniego ryzyka 1

(IPSS INT-1, International Prognostic Scoring System), dwóch objawów — do grupy pośredniego ryzyka 2 (INT-2), powyżej 2 objawów — do grupy wysokiego ryzyka.

Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, istnieje zgodność, że u chorych bez objawów choroby i niekorzystnych czynników ryzyka można nie podejmować leczenia i ograniczyć się do ścisłej obserwacji. U chorych z występującymi objawami, zwłaszcza przy obecności innych niekorzystnych czynników ryzyka, należy zawsze rozważyć włączenie leczenia. U osób poniżej 65. roku życia, z obecnością przynajmniej 1 czynnika wysokiego ryzyka, należy rozważyć transplantację allogenicznego szpiku, szczególnie gdy chorzy ci posiadają dawcę rodzinnego.

Syntetyczne androgeny i steroidy pozostają leczeniem z wyboru u chorych z niedokrwistością, po wykluczeniu innych jej przyczyn (np. niedoboru żelaza) oraz małopłytkowością. Prednizon stosuje się początkowo w dawkach 0,5–1 mg/kg mc./d. Danazol stosowany w dawce 600 mg/d. przez okres co najmniej 6 miesięcy przynosi zmniejszenie niedokrwistości u 30–60% chorych (efekt występuje często dopiero po 3 miesiącach leczenia). Leczenie należy prowadzić pod kontrolą funkcji wątroby. Zwłaszcza we wczesnych fazach oraz u kobiet w ciąży (lub mogących zajść w ciążę) wskazany jest rIFNa-2b 500 000 do 3 milionów jednostek 3 razy w tygodniu lub pegylowany rIFNa-2a 45 lub 90 μg raz w tygodniu.

—Leczenie cytoredukcyjne należy podejmować w hiperproliferacyjnych postaciach zwłóknienia szpiku i rozważać przy znacznej organomegalii. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik w początkowych dawkach 0,5–1,5 g/d., pod kontrolą morfologii. Lekiem skutecznym jest także melfalan w niskich dawkach.

—Leczenie substytucyjne należy każdorazowo rozważać przy ciężkich objawach niedokrwistości i obecności skazy krwotocznej, zwłaszcza przy liczbie płytek poniżej 20 G/l.

—U chorych z objawowym, opornym na leczenie powiększeniem śledziony, zawałem śledziony, ciężkimi objawami ogólnymi, niekontrolowaną hemolizą, niedokrwistością zależną od transfuzji, oporną na leczenie małopłytkowością można rozważyć splenektomię, choć zabieg ten jest obciążony wysokim ryzykiem powikłań. W przygotowaniu do zabiegu należy dążyć do maksymalnej cytoredukcji i stosować profilaktycznie leczenie przeciwwzakrzepowe. Podobny efekt można osiągnąć, stosując napromienienie śledziony. Do tego typu terapii powinni być kwalifikowani chorzy niebędący kandydatami do leczenia chirurgicznego oraz chorzy z koniecznością paliatywnego leczenia bólu.

—Włączenie anagrelidu można rozważyć u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość powyżej 450 G/l.

—W przypadku objawowych ognisk hematopoezy pozaszpikowej umiejscowionych poza wątrobą i śledzioną dobre efekty uzyskuje się dzięki napromienianiu (0,1–1 Gy w 5–10 frakcjach).

Leczenie niestandardowe:

—talidomid w dawce nie wyższej niż 50 mg/d., z niskimi dawkami prednizonu jest obecnie zalecany u chorych z cytopeniami opornymi na leczenie androgenami i steroidami kory nadnerczy;

—efekt poprawy stężenia hemoglobiny można osiągnąć, stosując leki stymulujące eryropoezę (erytropoetyna w dawce 30 000 j.m. 1 raz w tygodniu lub darbopoetyna 5 mg co 3 tygodnie), zwłaszcza u chorych ze względnie niskim jej stężeniem w surowicy (< 125 mj./ml)

Inna określona białaczka (ICD-10 C94.7) – agresywna białaczka z komórek NK

Od początku wymaga leczenia cytostatycznego, zgodnie z protokołami dla chłoniaków agresywnych. Poszczególne podtypy występują rzadko, co bardzo utrudnia przeprowadzenie badań z randomizacją, mających na celu ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego. W pierwotnych chłoniakach skórnych terapia jest ukierunkowana przede wszystkim na leczenie zmian miejscowych. Leczenie pozostałych chłoniaków z komórek T i NK opiera się na schematach stosowanych w B-komórkowych ChN. Schematy leczenia agresywnych chłoniaków niezmierniczych obejmują następujące połączenia: doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon; doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon + etopozyd; mitoksantron + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon; cyklofosfamid + doksorubicyna + windezyna + bleomycyna + prednizon; cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + deksametazon + metotreksat + cytarabina; etopozyd + karboplatyna + ifosfamid; ifosfamid + etopozyd + epirubicyna; deksametazon + cytarabina + cisplatyna; etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + cisplatyna; deksametazon + BCNU + etopozyd + cytarabina + melfalan; Anty-CD52

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) – agresywna mastocytoza systemowa, mięsak mastocytowy

Podstawowy problem stanowi rzadkość występowania chorób z tej grupy, która uniemożliwia wykonywanie badań klinicznych w większych grupach pacjentów. W następstwie trudno jest opracować standardy leczenia mastocytozy, a dostępne dane są ograniczone i oparte na badaniach niewielkich grup pacjentów. Dostępne sposoby leczenia w niewielkim stopniu wpływają na przeżycie pacjentów, a doświadczenia w zakresie przeszczepiania komórek macierzystych są wciąż ograniczone.

W postaciach bardziej zaawansowanych należy wdrożyć leczenie cytotoredukcyjne (stosowano arabinozyd cytozyny, doksorubicynę, daunorubicynę i winkrystynę, w monoterapii lub w skojarzeniu). Na obecnym etapie wiedzy zaleca się rozpoczynanie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą IFN-alfa-2b, zwykle w skojarzeniu z kortykosteroidami. W przypadku oporności lub nietolerancji INF-alfa bądź konieczności szybkiego zmniejszenia masy guza w I linii leczenia stosuje się również kladrybinę.

Pozytywne doświadczenia w leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych chorych z obecną mutacją wrażliwą na ich działanie zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA imatynibu w dawce 400 mg dziennie do leczenia dorosłych chorych na agresywną mastocytozę bez mutacji KITD816V lub z nieznanym stanem mutacji KIT. Wyniki badań imatynibu i nilotinbu wykazują jednak ich niewielką przydatność u większości chorych na mastocytozę (z obecną mutacją KITD816V). W badaniach dasatinibu wykazano pewną skuteczność tej substancji u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt mała.

Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej (ICD-10 D76.0)

Metody leczenia uzależnione są od charakteru zmian. Chorych z histiocytozą z komórek Langerhansa i niskim ryzykiem można leczyć za pomocą wycięcia chirurgicznego zmiany, glikokortykosteroidów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (indometacyna).

Farmakoterapia

U chorych wysokiego ryzyka podejmowane są próby terapii skojarzonej z zastosowaniem winblystyny, prednizonu, merkaptopuryny lub leczenia za pomocą metotreksatu dożylnie (w okresie indukcji), a następnie doustnie (w kontynuacji). W przypadku braku odpowiedzi po 6 tygodniach terapii zaleca się wdrożenie terapii ratunkowej za pomocą wysokich dawek cytarabiny i kladrybiny. U pacjentów wysokiego ryzyka leczenie winblastyną, prednizonem i merkaptopuryną przez 12 miesięcy zmniejsza ryzyko wznowy w porównaniu do leczenia przez 6 miesięcy

Przeszczep komórek macierzystych

W części pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na terapię ratunkową (szczególnie z dysfunkcją hematopojezy) należy rozważyć przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (ICD-10 D76.1)**Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem (ICD-10 D76.2)**

Ze względu na pancytopenię oraz fakt, że podstawowym lekiem jest etopozyd, chorego należy możliwie najszybciej kierować do ośrodka hematologicznego. GKS w dużych dawkach, same lub w skojarzeniu w lekami immunosupresyjnymi, stosuje się przed podjęciem chemioterapii tyko w MAS w przebiegu chorób reumatycznych.

Leczenie przyczynowe

Stosuje się program HLH-2004:

1. Etopozyd 150 mg/m² dożylnie 2x/tydz. przez pierwsze dwa tygodnie, następnie 1x/tydz. przez kolejne 6 tygodni
2. Deksametazon 1xdziennie doustnie w dawce 10 mg/m² przez pierwsze 2 tygodnie, przez następne 2 tygodnie 5 mg/m², przez następne 2 tygodnie 2,5 mg/m² i 1,25 mg/m² przez ostatnie 2 tygodnie; jednocześnie chory powinien otrzymywać ranitydynę lub omeprazol w celu ochrony błony śluzowej żołądka
3. Cyklosporyna stosowana początkowo dożylnie w dawce 3 mg/kg a następnie doustnie pod kontrolą stężenia w osoczu (należy utrzymywać ~200 µg/l) – leczenie kontynuuje się przez 8 tygodni a następnie redukuje

Chorym z objawami ze strony układu nerwowego i nieprawidłowościami w płynie mózgowo-rdzeniowym podaje się dokanałowo metotreksat w dawce 15 mg – począwszy od 3. tygodnia 1x/tydz. przez 4 tygodnie. W razie odporności na to leczenie można zastosować protokoły chemioterapii wykorzystywane w leczeniu chłoniaków oraz alemtuzumab.

Leczenie objawowe

Zależy od rodzaju i nasilenia objawów u chorego i może obejmować plazmaferezę, przetaczanie dożylnych immunoglobulin, osocza, KKC i płytkowych, izolacje w warunkach ubogobakteryjnych oraz stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych, leki przeciwgorączkowe (metamizol), a także postępowanie zależne od sytuacji, w tym zwalczania superinfekcji bakteryjnych i grzybiczych.

4.1.8. Rokowanie**Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)**

Ważny czynnik prognostyczny stanowi stopień zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej. Przewidywany czas przeżycia u chorych w stadium A wg klasyfikacji Bineta wynosi > 10 lat, w stadium B ok. 7 lat oraz średnio 2 lata w stadium C. Nie u wszystkich chorych w określonym stadium zaawansowania choroba przebiega z taką samą dynamiką.

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0)

Nieleczona ostra białaczka szpikowa prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania. U 50-80% chorych uzyskuje się całkowitą remisję w wyniku leczenia cytostatykami przeciwnowotworowymi. Odsetek uzyskanych remisji jest niższy u osób starszych. U 60-85% w ciągu 2-3 lat po uzyskaniu remisji następuje nawrót białaczki.

Podostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.2)

Rokowanie jest złe. U niektórych chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową. Średnie przeżycie przy zastosowaniu standardowej chemioterapii wynosi 24 miesiące.

Erytrolukemia, białaczka erytroblastyczna (ICD-10 C94.0)

Ostra białaczka erytroidalna (M6) charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem, średni czas przeżycia pacjentów wynosi 36 tygodni. Krótki czas przeżycia wiąże się z późną diagnozą, ze względu na rzadkość występowania M6b.

Przewlekła czerwienica (ICD-10 C94.1)
Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, natomiast w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie wskutek transformacji czerwienicy w ostrą białaczkę lub samoistne zwłóknienie szp ku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

Białaczka z komórek tłuszcznych (białaczka mastocytowa) (ICD-10 C94.3)
Rokowanie jest złe; średni czas przeżycia wynosi 3-5 lat. Do progresji często dochodzi w ciągu tygodni lub ki ku miesięcy, a do zgonu zwykle w ciągu roku od rozpoznania.

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (ICD-10 D76.1)
Zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem (ICD-10 D76.2)
Bez leczenia śmiertelność wynosi 100%. Zastosowanie protokołu HLH-2004 pozwala uratować 55-76% chorych.

Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej (ICD-10 D76.0)
Rokowanie w przypadku choroby niskiego ryzyka jest bardzo dobre. U pacjentów, u których doszło do zajęcia co najmniej jednego z ważnych narządów, rokowanie jest niepomyślne. Rokowanie w histiocytozie ograniczonej jest bardzo dobre.

Źródło:

„Podstawy hematologii”, Wydanie II, Dmoszyńskiej A., i Robak T [red.], Lublin 2008

„Choroby wewnętrzne”, Szczeklik A. [red.], Medycyna Praktyczna, 2012

1.4. Oceniana technologia medyczna

4.1.9. Charakterystyka

Tabela 3. Opis ocenianej technologii medycznej – imatynib (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec)

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	L01XE01 – inh bitory kinazy białkowej, imatynib
Wskazania rejestracyjne	<p>Produkt leczniczy Glivec jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szp ku jako leczenia pierwszego rzutu. <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego. <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią. <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii. <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR). <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic

	<p>Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR□.</p> <p>Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Glivec na wynik transplantacji szpiku.</p> <p>Glivec jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> □ leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, <u>Kit (CD 117) dodatkimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).</u> □ leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia <u>Kit (CD 117)-dodatkich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).</u> Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego. □ leczeniu dorosłych pacjentów <u>z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniami mięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP)</u> oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.
<p>Mechanizm działania</p>	<p>Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów</u></p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Glivec wynosi 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML.</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Glivec wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie akceleracji.</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Glivec wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego.</p> <p>U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie w CML u dzieci</u></p> <p>U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę 340 mg/m² pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg).</p>

U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m² pc do 570 mg/m² pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ALL w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL.

Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia produktem leczniczym Glivec w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna, skuteczna i może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m² pc.). U dzieci z Ph+ ALL zaleca się dawkę dobową w wysokości 340 mg/m² pc. (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg).

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

Dawkowanie w GIST

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec u dorosłych pacjentów z postaciami GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, wynosi 400 mg/dobę.

Dane dotyczące zwiększenia dawki leku z 400 mg do 600 mg lub 800 mg u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w czasie stosowania mniejszej dawki, są ograniczone.

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę.

Dawkowanie w DFSP

	<p>U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka produktu leczniczego Glivec to 800 mg na dobę.</p> <p><i>Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane</i></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Glivec można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci z 340 mg/m² pc do 260 mg/m² pc. na dobę.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Środki ostrożności	<p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Glivec równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Glivec z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi antybiotykami makrolidowymi, substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chynidyna) lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny. Jednoczesne podawanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub ziele dziurawca <i>Hypericum perforatum</i>) może istotnie zmniejszać ekspozycję na Glivec, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.</p> <p><i>Niedoczynność tarczycy</i></p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Glivec, donoszono o klinicznych przypadkach niedoczynności tarczycy, występujących u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyroksynę. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>).</p> <p><i>Toksyczność dla wątroby</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczegółowo monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych. Należy zauważyć, że pacjenci z GIST mogą mieć przerzuty do wątroby, które mogą prowadzić do zaburzenia jej czynności.</p> <p>Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibu i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. Należy dokładnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu i schematów chemioterapii, o których wiadomo, że mogą powodować zaburzenia czynności wątroby.</p> <p><i>Zatrzymanie płynów</i></p> <p>U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących produkt Glivec występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów.</p> <p><i>Czynność serca</i></p> <p>Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością serca w wywiadzie, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca lub nerek wymagają oceny</p>

lekarskiej i leczenia.

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Donoszono, że stan ten jest odwracalny po podaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zastosowaniu środków podtrzymujących krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu.

Ponieważ po zastosowaniu imatynibu sporadycznie zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, należy przed rozpoczęciem leczenia dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofili. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofili, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1–2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami stwierdzono zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego jak i krwawienia wewnątrz guza. Ponieważ zwiększenie unaczynienia i skłonność do krwawień jest cechą charakterystyczną i naturalnym obrazem klinicznym GIST, należy stosować standardowe postępowanie i procedury w celu monitorowania i leczenia krwawienia u wszystkich pacjentów.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Glivec, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego.

Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących produkt Glivec należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie produktem leczniczym Glivec pacjentów chorych na CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednakże pojawienie się obniżonej liczby krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie akceleracji choroby lub w przełomie blastycznym, niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. W takich przypadkach można przerwać leczenie produktem leczniczym Glivec lub zmniejszyć dawkę leku.

U pacjentów otrzymujących produkt Glivec należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, całkowity wpływ imatynibu zawartego w osoczu na organizm wydaje się być większy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć.

	<p style="text-align: center;"><u><i>Dzieci i młodzież</i></u></p> <p>Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatyn b dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego jest zalecane ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatyn bem.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p style="text-align: center;">Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wie ka Brytania</p>
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 listopada 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 listopada 2006</p>

4.1.10. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania imatynibu. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 4. Przegląd rekomendacji dotyczących zastosowania imatynibu

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	NICE 2012	Dasatyn b, nilotynib i standardowe dawki imatyn bu w <u>leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej</u>	<u>Standardowa dawka imatynibu jest zalecana w leczeniu pierwszego rzutu choroby u osób dorosłych w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia</u>
2	NICE 2012	Dasatynib, wysokie dawki imatyn bu i nilotynibu w leczeniu opornej na imatynib <u>przewlekłej białaczki szpikowej (CML)</u> i dasatynibu oraz nilotynibu dla pacjentów z <u>przewlekłą białaczką szpikową</u> , u których leczenie imatynibem nie powiodło się z powodu nietolerancji	<u>Wysokie dawki imatynibu nie są zalecane w leczeniu białaczki przewlekłej, szybko postępującej lub w fazie przelomu blastycznego (CML z chromosom Filadelfia oporna na standardowe dawki imatynibu).</u> Osoby, które obecnie otrzymują dasatynib lub wysokie dawki imatynibu w leczeniu CML powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia.

3	Cancer Care Ontario 2004	Leczenie <u>przewlekłej białaczki szpikowej</u> imatyn b Practice Guideline Report #6-15	<p><u>Imatynib jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Filadelfia.</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 400 mg, podawana doustnie raz na dobę. U pacjentów, którzy nie wykazują pełnej odpowiedzi hematologicznej po trzech miesiącach terapii lub przynajmniej niewielkiej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia, dawka imatynibu powinna być zwiększona do 400 mg, podawana doustnie, dwa razy na dobę.</p> <p>Imatin b jest zalecany u pacjentów, którzy stali się oporni na leczenie lub wykazują nietolerancję wcześniejszej terapii (np. interferon + / - cytarabina, hydroksykarbamid) lub u których stwierdzono progresję choroby czy też doszło do przyspieszenia rozwoju choroby lub fazy przełomu blastycznego. W przypadku pacjentów z przyspieszonym rozwojem choroby lub fazy blastycznej białaczki, początkowa dawka imatyn bu powinna wynieść 600 mg doustnie, raz dziennie zwiększana do dawki 400 mg doustnie, dwa razy dziennie, w przypadku gdy nie uzyskano odpowiedzi hematologicznych lub cytogenetycznych.</p>
4	NICE 2003	Wytyczne dotyczące zastosowania imatynibu w <u>leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej</u>	<p>Imatyn b jest rekomendowany w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia w przewlekłej fazie choroby.</p> <p>Imatynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę szpikową z obecnym chromosomem Filadelfia, u których początkowo wykazuje się chorobę w stadium akceleracji lub przełomu blastycznego. Dodatkowo imatynib rekomendowany jest jako opcja terapeutyczna dla pacjentów, u których choroba postępowała z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, w przypadku gdy nie otrzymywali wcześniej imatynibu.</p> <p>Decyzja o zastosowaniu imatynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, którzy są leczeni interferonem alfa (leczenie pierwszej linii) powinna być podjęta po uwzględnieniu tolerancji i odpowiedzi na leczenie interferonem alfa oraz po rozmowie z pacjentem.</p>
5	British Committee for Standards in Haematology	Leczenie <u>przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z BCR/ABL</u>	<p>Faza przewlekła choroby: leczenie imatynibem lub zgodnie ze schematem leczenia zawierającym imatynib. Standardowa dawka początkowa dla osób dorosłych wynosi 400 mg dziennie.</p> <p>Zaawansowana faza choroby: pacjenci nie poddani wcześniej terapii imatynibem mogą być nim leczeni w dawce 600 lub 800 mg dziennie. U pacjentów, którzy przeszli do zaawansowanej fazy choroby w czasie kuracji imatyn bem kontynuowanie leczenia jest nieuzasadnione.</p>

4.1.11. Rekomendacje finansowe

Tabela 5. Informacje o stanie finansowania imatinibu

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
NHS - National Health Service			
1	NHS 2002	Imatinib mesylate (Glivec) Summary of Recommendation No. 01/02	Zalecany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. <u>Zaakceptowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej</u> pod ogólnym nadzorem hematologów/onkologów, w kontekście aktualnych wytycznych dotyczących przedmiotowego leku wydanych przez Brytyjskie Towarzystwo Hematologii (listopad 2001).
2	NHS 2007	Imatinib (Glivec) Rekomendacja No. 429/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <u>dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i/lub przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z rearanzacją FIP1L1-PDGFRα</u> . Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.
3	NHS 2007 (2)	Imatin b (Glivec) Rekomendacja No. 427/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <u>dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph + ALL)</u> w skojarzeniu z chemioterapią. Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.
4	NHS 2007 (3)	Imatin b (Glivec) Rekomendacja No. 430/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <u>dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym włóknakiomiesakiem guzowatym skóry (DFSP) i dorosłych pacjentów z nawrotem lub przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego</u> . Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.
5	NHS 2007 (4)	Imatin b (Glivec) Rekomendacja No. 428/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <u>dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym/mieloproliferacyjnym (MDS/MPD) związany z rearanzacją PDGFR</u> . Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee			
6	PBAC 2005	Pozytywne rekomendacje PBAC, lipiec 2005	Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg Glivec w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego: rekomendacja pozytywna dla leczenia <u>przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego</u> (w kontekście zmiany regulacji dotyczących leczenia imatynibem)
7	PBAC 2006	Pozytywne rekomendacje PBAC, listopad 2006	Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg (Glivec) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) – zmiana ograniczeń w kwestii kontynuacji leczenia w fazie przewlekłej CML PBAC zgodził się na zmianę kryteriów kontynuacji dostaw dla pacjentów w <u>przewlekłej fazie przewlekłej białaczki szpikowej</u>
8	PBAC 2007	PBAC, lipiec 2007 – decyzje o nierekomendowaniu wnioskowanych technologii medycznych	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec) Złożono wniosek o rozszerzenie bieżącej listy o imatynib w wskazaniach: <u>nieresekcyjny, nawracający i/lub z przerzutami włókniamięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), dorośli pacjenci cierpiący na zespół hipereozynofilowy (hypereosinophilic syndrome, HES) i/lub przewlekłą białaczkę eozynofilową (chronic eosinophilic leukemia, CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (myelodysplastic syndromes/myeloproliferative diseases - MDS/MPD) powiązane z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (Platelet-derived growth factor – PDGF), agresywna systemowa mastocytoza bez mutacji D816V c-kit lub z nieznanym statusem mutacji c-kit.</u> PBAC odrzucił wniosek ze względu na niejasne korzyści kliniczne i niejasną efektywność kosztową.
9	PBAC 2007 (2)	PBAC, lipiec 2007, dokument podsumowujący w sprawie: Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec) Złożono wniosek o rozszerzenie bieżącej listy o imatynib w wskazaniach: <u>ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia – ALL) z ekspresją chromosomu Filadelfia lub z ekspresją kinazy BCR-ABL u pacjentów nowo zdiagnozowanych lub pacjentów z przerzutami czy opornością na leczenie.</u> Rekomendacja pozytywna (akceptowana efektywność kosztowa w porównaniu z samą chemioterapią)
10	PBAC 2007 (3)	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)	Wniosek o rozszerzenie istniejącej listy wskazań dla imatynibu o cztery choroby rzadkie: <u>włókniamięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół</u>

			<p><u>hipereozynofilowy, choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne i agresywna mastocytoza układu.</u></p> <p>Rekomendacja negatywna.</p> <ul style="list-style-type: none"> - niewystarczające dowody większej efektywności imatynibu w porównaniu z leczeniem standardowym, niezadawalająca jakość badań - zwrócono uwagę na badanie B2225 i niski poziom całkowitej odpowiedzi w DFSP - 1 na 12 pacjentów - w zespole mielodysplastycznym / mieloproliferacyjnym u 3 z 7 pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź wśród których u 2 stwierdzono rearanżację PDGFR co uwzględniono we wniosku jako ograniczenie leczenia imatynibem. - podkreślono, że dane dotyczące skuteczności stosowania u wszystkich pacjentów z zespołem hipereozynofilowym / przewlekłą białaczką eozynofilową były ograniczone i obciążone znaczną niepewnością. - podkreślono, że serie przypadków dla systemowej mastocytozy były bogate w informacje i wskazały, że odpowiedź na imatynib była uwarunkowana obecnością rearanżacji FIP1L1-PDGFR, 13/13 pacjentów z tą rearanżacją osiągnęło wyraźną, trwałą, całkowitą odpowiedź. <p>Rekomendacja negatywna ze względu na niewystarczające dane na temat skuteczności i efektywności kosztowej.</p>
11	PBAC 2008	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)	<p>Wniosek o rozszerzenie istniejącej listy wskazań dla imatynibu o cztery choroby rzadkie: <u>włóknakiomęsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy/przewlekła białaczka eozynofilowa (HES/CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) i agresywna mastocytoza układu (ASM).</u></p> <p>PBAC rekomenduje wprowadzenie na listę imatynibu we wskazaniach: <u>włóknakiomęsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy/przewlekła białaczka eozynofilowa (HES/CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) i agresywna mastocytoza układu (ASM)</u> w oparciu o akceptowalne korzyści kliniczne przy wysokich kosztach w porównaniu ze standardowym leczeniem.</p> <p>PBAC zaakceptował skuteczność kliniczną w podgrupach rzadkich chorób uwzględniając wysokie wskaźniki odpowiedzi, pomimo małej liczby pacjentów i braku wyników wysokiej jakości. PBAC zauważył, że</p>

			<p>jakość odpowiedzi po leczeniu imatynibem jest znacznie lepsza w porównaniu z leczeniem standardowym i uznał, że dane z opisu przypadków wyraźnie odzwierciedlają klinicznie istotną korzyść dla pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie imatynibem.</p> <p>Wyniki analizy opłacalności obciążone są znaczną niepewnością i brakiem wielu danych. W związku z tym właściwie wydaje się przyjęcie stanowiska, że terapia bez zastosowania imatynibu ma podobną skuteczność jak terapia imatynibem we wnioskowanych podgrupach populacji. PBAC zauważył, że istnieje ryzyko ciągłego stosowania leku u pacjentów, którzy nie doznają żadnych korzyści z leczenia lub u których leczenie imatynibem jest tylko zmiennikiem dla tańszych terapii.</p> <p>PBAC zaleca ograniczenia za pośrednictwem Tasmanian Specialised Drugs Program podobne do innych list dla imatynibu w celu gromadzenia danych.</p>
12	PBAC 2008 (2)	Pozytywne rekomendacje PBAC, marzec 2008	<p>Imatynib (Glivec) 100 mg i 400 mg, tabletki w leczeniu chorób rzadkich wrażliwych na leczenie imatynibem.</p> <p>PBAC rekomenduje umieszczenie na listach refundacyjnych imatynibu we wskazaniach: <u>włóknakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy, przewlekła białaczka eozynofilowa, zespoły mielodysplastyczne i mieloproliferacyjne, agresywna mastocytoza układowa.</u></p> <p>Decyzję podjęto na podstawie akceptowalnych korzyści klinicznych, akceptowalnych lecz wysokich kosztów w porównaniu z leczeniem standardowym.</p>
13	PBAC 2009	Pozytywne rekomendacje PBAC, marzec 2008	<p>Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg (Glivec)</p> <p>Wniosek o rozszerzenie obecnej listy o leczenie adjuwantowe <u>pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji pierwotnego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego</u> przy spełnieniu odpowiednich kryteriów.</p> <p>PBAC odrzucił wniosek ze względu na niejasne korzyści oraz wysoką i bardzo niejasną efektywność kosztową.</p>
14	PBAC 2012 (2)	Pozytywne rekomendacje PBAC, wrzesień 2012	<p>Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg (Glivec)</p> <p>Pozytywna rekomendacja w sprawie wydłużenia maksymalnego czasu stosowania imatynibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z 12 miesięcy do 3 lat pod warunkiem utrzymania efektywności kosztowej z pierwszej decyzji dla rocznego leczenia adjuwantowego.</p>
CED - Committee to Evaluate Drugs			
15	CED 2007	Imatynib w <u>przewlekłej białaczce szpikowej (CML)</u>	<p>CED zaleciła wprowadzenie na listy Ontario Drug Benefit (ODB) imatynibu (Gleevec) we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (CML), według określonych kryteriów.</p> <p>Na podstawie rekomendacji CED zapewniono środki publiczne na imatynibu (Gleevec) w leczeniu <u>przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia w fazie przewlekłej oraz fazie</u></p>

			akceleracji i/lub przełomu blastycznego.
16	CED 2011	Imatynib w <u>ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)</u>	Przedmiot rekomendacji: imatynib (Gleevec) 100 mg, 400 mg, tabletki. CED rekomenduje finansowanie imatynibu (Gleevec) w ramach Exceptional Access Program pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia zgodnie z określonymi kryteriami. CED zwraca uwagę, że ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia charakteryzuje się złym rokowaniem i ograniczonymi możliwościami leczenia. Podczas gdy nie udowodniono, że imatynib zwiększa przeżycie, udowodniono jego znaczący wpływ na remisję, co uznawane jest za znaczący wyn k zdrowotny w tej jednostce chorobowej.
HAS - Haute Autorité de Santé			
17	HAS 2007	Opinia TRANSPARENCY COMMITTEE HAS w sprawie włączenia Glivec 100 mg i 400 mg (tabletki) do listy leków refundowanych w lecznictwie szpitalnym we wskazaniu: leczenie dorosłych z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i/lub przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFRα	Transparency Committee HAS rekomenduje włączenie do listy leków refundowanych, zaakceptowanych w lecznictwie szpitalnym i publicznym, produktu leczniczego Glivec we wnioskowanych, rozszerzonych wskazaniach ze 100% refundacją.
18	HAS 2007 (2)	Opinia TRANSPARENCY COMMITTEE HAS w sprawie włączenia Glivec 100 mg i 400 mg (tabletki) do listy leków refundowanych w lecznictwie szpitalnym we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) związane z rearanżacją PDGFR	Transparency Committee HAS rekomenduje włączenie do listy leków refundowanych, zaakceptowanych w lecznictwie szpitalnym i publicznym, produktu leczniczego Glivec we wnioskowanych, rozszerzonych wskazaniach ze 100% refundacją.
19	HAS 2009	Opinia TRANSPARENCY COMMITTEE HAS w sprawie Glivec 100 mg i 400 mg (tabletki) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe dorosłych z nowotworem podścieliskowym	Transparency Committee HAS rekomenduje włączenie do listy leków refundowanych, zaakceptowanych w lecznictwie szpitalnym i publicznym, produktu leczniczego Glivec we wnioskowanych, rozszerzonych wskazaniach ze 100% refundacją.

		<u>przewodu pokarmowego (GIST) z dużym ryzykiem nawrotu po resekcji Kit (CD117) pozytywnego GIST</u>	
Ministry of Health and Long-Term Care Ontario			
20	Ministry of Health and Long-Term Care Exceptional Access Program, Ontario 2013	Kryteria refundacji w ramach Exceptional Access Program	<p>Imatynib (Gleevec i generyki: 100mg, 400 mg, tabletki)</p> <p>Refundacja we wskazaniach: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego z przerzutami (GIST) oraz leczenie adiuwantowe pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) – z ograniczeniami, dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Filadelfia, u których stwierdza się hematologiczną lub cytogenetyczną odpowiedź na leczenie</p>

4.1.12. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych opracowanych przez Cancer Center Ontario, NICE oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, która nie jest przedmiotem zlecenia MZ. Spośród włączonych do analizy rekomendacji 4 były pozytywne i jedna negatywna (dot. wysokich dawek imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej). Zgodnie z cytowanymi zaleceniami, imatynib w dawce standardowej jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Filadelfia. W rekomendacji NICE dodano, że dotyczy to przewlekłej fazy choroby. Imatynib zalecany jest u pacjentów opornych na leczenie lub wykazujących nietolerancję wcześniejszej terapii. Rekomendowane jest włączenie do terapii imatynibu w sytuacji, gdy stwierdza się progresję choroby. W rekomendacji NICE z 2012 roku nie rekomenduje się podawania wysokich dawek imatynibu w leczeniu szybko postępującej przewlekłej białaczki szpikowej.

Podsumowanie rekomendacji finansowych

Odnaleziono 20 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 5 rekomendacji NHS, 9 rekomendacji PBAC, 2 rekomendacje CED, 3 rekomendacje HAS oraz 1 rekomendację Ministry of Health and Long-Term Care Ontario. Zgodnie z rekomendacją NHS z 2002 roku imatynib jest rekomendowany z leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Pozostałe rekomendacje NHS z 2007 roku są negatywne i dotyczą finansowania imatynibu we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z ekspresją chromosomu Filadelfia (Ph + ALL) w skojarzeniu z chemioterapią, dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym i/lub z przewlekłą białaczką eozynofilową z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α , dorosłych pacjentów z

nieresekcyjnym włókniakomięsakiem guzowatym skóry (DFSP), dorosłych pacjentów z nawrotem lub przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym/mieloproliferacyjnym (MDS/MPD) związanym z rearanżacją PDGFR. Rekomendacje są negatywne ponieważ podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland. Zgodnie z rekomendacją PBAC z 2005 roku imatynib jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej oraz nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego. W roku 2007 PBAC wydał dwie negatywne rekomendacje dotyczące finansowania imatynibu. Jedną z nich we wskazaniach: nieresekcyjny, nawracający i/lub z przerzutami włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na zespół hipereozynofilowy (HES) i/lub przewlekłą białaczkę eozynofilową (CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) powiązane z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), agresywną systemową mastocytozę bez mutacji D816V c-kit lub z nieznanym statusem mutacji c-kit oraz drugą dla wskazań: włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy, choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne i agresywna mastocytoza układowa. W roku 2008 wydano rekomendacje pozytywne dla wskazań uwzględnionych w rekomendacjach negatywnych z 2007 roku. Dodatkowo w 2007 roku PBAC wydał rekomendację pozytywną dotyczącą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z ekspresją chromosomu Filadelfia a w 2009 roku opublikowano negatywną rekomendację dotyczącą finansowania imatynibu we wskazaniu: leczenie adjuwantowe pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji pierwotnego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego. CED w roku 2007 i 2011 wydał pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania imatynibu we wskazaniach: przewlekła białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna. W latach 2007 i 2009 opublikowano 3 pozytywne rekomendacje HAS, w których wyrażono pozytywną opinię na temat finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy, przewlekła białaczka eozynofilowa z rearanżacją FIP1L1-PDGFA, zespoły mielodysplastyczne i mieloproliferacyjne związane z rearanżacją PDGFR oraz jako leczenie adjuwantowe GIST z dużym ryzykiem nawrotu po resekcji. W roku 2013 w Kanadzie wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania imatynibu we wskazaniach: GIST oraz ostrą białaczką limfoblastyczną.

Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia imatynibem

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
NICE	2012	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa z ekspresją chromosomu Filadelfia (dorośli), dawka standardowa (CML)	+
NICE	2012	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło efektu (wysokie dawki imatynibu) (CML)	-

CCO	2004	Kanada	- przewlekła białaczka szpikowa z ekspresją chromosomu Filadelfia (CML)	+
NICE	2003	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa z ekspresją chromosomu Filadelfia w przewlekłej fazie choroby (CML)	+
BCSH	bd	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa z BCR/ABL (faza przewlekła i zaawansowana) (CML)	+
Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna/negatywna
NHS	2002	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	+
NHS	2007	Wielka Brytania	- zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES) - przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFA	-
NHS	2007 (2)	Wielka Brytania	- ostra białaczka limfoblastyczna z ekspresją chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią	-
NHS	2007 (3)	Wielka Brytania	- nieresekcyjny włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), nawroty lub przerzuty DFSP nie kwalifikujące się do leczenia operacyjnego	-
NHS	2007 (4)	Wielka Brytania	- zepły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne związane z rearanżacją PDGFR	-
PBAC	2005	Australia	- przewlekła białaczka szpikowa (CML) - nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	+
PBAC	2006	Australia	- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	+
PBAC	2007	Australia	- włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP) - zespół hipereozynofilowy (HES)/przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) - choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) powiązane z rearanżacją PDGF - agresywna mastocytoza systemowa (ASM)	-
PBAC	2007 (2)	Australia	- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z ekspresją chromosomu Filadelfia lub ekspresją kinazy BCR/ABL	+
PBAC	2007 (3)	Australia	- włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP) - zespół hipereozynofilowy (HES) - choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) - agresywna mastocytoza układowa (ASM)	-
PBAC	2008	Australia	- włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP) - zespół hipereozynofilowy (HES)/przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) - choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) - agresywna mastocytoza układowa (ASM)	+
PBAC	2008	Australia	- włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP)	+

	(2)		- zespół hipereozynofilowy (HES) - przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) - zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) - agresywna mastocytoza układowa (ASM)	
PBAC	2009	Australia	- pierwotny nowotwór podścieliska układu pokarmowego (GIST) z wysokim ryzykiem nawrotu (GIST)	-
PBAC	2012	Australia	- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)	+
CED	2007	Kanada	- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	+
CED	2011	Kanada	- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z chromosonem Filadelfia	+
HAS	2007	Francja	- zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES) - przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR	+
HAS	2007 (2)	Francja	- zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) związane z rearanżacją PDGFR	+
HAS	2009	Francja	- leczenie adjuwanotowe dorosłych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST)	+
MHLC	2013	Kanada	- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) - ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z obecnością chromosomu Filadelfia	+

1.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 roku, imatynib jest refundowany w ramach 3 programów zdrowotnych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”; „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsa guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”.

4.1.13. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinię eksperta dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniach ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu:

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
Dr n. med. Elżbieta Nowara Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie)	„Nie mam dostępu do takich danych.”	„Nie mam dostępu do takich danych.”

4.1.14. Wybór komparatora

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, opisano opcje terapeutyczne dla schorzeń będących przedmiotem zlecenia MZ i zamieszczono w rozdziale 4.1.7. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia imatynibem we wnioskowanych wskazaniach. W publikacjach włączonych do przeglądu nie porównywano imatynibu z żadnym komparatorem. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania imatynibu w leczeniu rozpoznanych hematologicznych o następujących kosach ICD-10: C88.7, C91.1, C92.0, C92.2, C92.7, C94, C94.7, C96.2, C96.7, D47.1, D47.7, D72.1, D72.8, D76 przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed via Medline (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 5)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 5)
- Embase via Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 5)

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: nie ograniczono; w przypadku dostępności dużej liczby badań pierwotnych, do analizy włączano te z największą liczebnością grupy badanej (tj. ≥ 100 osób)

Interwencja: leczenie imatynibem – ze względu na brak opracowań wtórnych dotyczących zastosowania imatynibu w ocenianych wskazaniach oraz niską jakość badań pierwotnych postanowiono włączyć do niniejszego raportu także te publikacje, w których imatynib podawany był w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Dodatkowe ograniczenia:

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty.

Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim.

Realizacja przedmiotowej oceny miała miejsce przez dwie osoby (████████). Ze względu na ograniczenia czasowe i dużą liczbę wskazań do selekcji abstraktów we wskazaniu: D72.8 zostały włączone dodatkowe dwie osoby (████████).

Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego dla żadnego ze wskazań.

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library (patrz strategie wyszukiwania - załącznik 5) nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w monoterapii w przedmiotowych wskazaniach.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informację o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza.

Źródło:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00038675?term=imatynib+AND+atypical+cml&rank=1> (dostęp 22-10-2013 r.)

5.1.3. C88.7 Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) nie zidentyfikowano żadnych publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu we wskazaniu: inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne spełniających kryteria włączenia do raportu.

5.1.4. C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 3 publikacje dotyczące wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniające kryteria włączenia do raportu, z czego jedno (Chow 2005) po analizie pełnego tekstu wyłączono (praca pogładowa) z niniejszego opracowania.

Ostatecznie włączono 2 badania:

Freilone 2009

Opis 3 przypadków, z czego jeden dotyczył wskazania, tj. przewlekłej białaczki limfocytowej komórek B i przewlekłej choroby proliferacyjnej szpiku kostnego.

51-letni mężczyzna z nieprawidłową liczbą leukocytów, nieprawidłowościami morfologicznymi limfocytów, nieprawidłowościami i krążącymi nadliczbowymi niedojrzałymi komórkami szpiku (ale bez blastów). Immunofenotypowanie krwi obwodowej wykazało nadmierną liczbę monoklonalnych komórek B: CD5+/CD23+. Konwencjonalne analizy cytogenetyczne przeprowadzone na szpiku kostnym wykazały translokację t(9;22) z rearanżacją p210 (b3a2) oraz nieprawidłowy kariotyp i delecję 1 7p13 (96%), 13p14 (20%), 11q23 (30%). Analiza PCR immunoglobulin IgH ujawniła rearanżację.

Pacjent był leczony imatynibem i po 6 miesiącach terapii uzyskał całkowitą cytogenetyczną remisję komórek-klonów t(9;22) z utrzymującymi się pozostałymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi. Po 3 latach od diagnozy pacjent żyje z remisją przewlekłej białaczki limfocytowej i trwałą przewlekłą chorobą proliferacyjną szpiku kostnego bez objawów, która nie wymaga leczenia.

Hebb 2011

Badanie I fazy terapii skojarzonej chlorambucylu z imatynibem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Populacja:

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej i wskazaniami do leczenia wg ustaleń grupy roboczej NCI. Pacjenci z przynajmniej jednym cyklem chemioterapii (chlorambucylu lub fludarabiny). Dozwolone były inne terapie, w tym przeciwciała monoklonalne, kortykosteroidy, immunoterapie lub naświetlania. Pacjenci w momencie włączenia do badania mieli miano białych krwinek $>25 \times 10^9 / l$.

Kryteria włączenia:

- Skala sprawności wg ECOG od 0 do 2;
- Prawidłowa funkcja nerek i wątroby (określana poprzez klirens kreatyniny ≤ 150 mmol/l; ALT $< 2,5$ powyżej normy; liczba płytek krwi $> 75 \times 10^9 / l$ bez konieczności wykonywania transfuzji; liczba neutrofilii $> 1,0 \times 10^9 / l$).

Kryteria wykluczenia:

- seropozytywność w kierunku wirusa HIV, wirusa zapalenia wątroby typu B lub C w wywiadzie;
- aktywna choroba sercowo-naczyniowa (określona jako III/IV stopień w klasyfikacji NYHA);
- długotrwałe przyjmowanie steroidów, z wyjątkiem terapii niewydolności nadnerczy;
- współistniejące poważne choroby lub infekcje wymagające parenteralnego przyjmowania antybiotyków, które mogłyby wykluczyć pacjenta z udziału w badaniu;
- współistniejąca choroba nowotworowa (inna niż podstawnocomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ);
- ciąża;
- karmienie piersią;
- przebyta w ciągu 28 dni od momentu włączenia do badania wcześniejsza terapia CLL lub jakiegokolwiek równoczesne leczenie CLL z wyjątkiem dożylnych immunoglobulinami.

Plan leczenia i projekt badania:

Pacjenci byli włączani sekwencyjnie w 3 poziomy dawki imatynibu: 300, 400 lub 600 mg od dnia 1 do 10 oraz otrzymywali całkowitą doustną dawkę chlorambucylu 8 mg/m^2 od dnia 3 do 7 przez cykl 28-dniowy. Podano 6-miesięcznych cykli. Dawki imatynibu były ustalane na podstawie dawek dobrze tolerowanych przez pacjentów z przewlekłą chorobą szpiku lub nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST). Dawki chlorambucylu były ekwiwalentne do całkowitych dawek stosowanych przez grupę badawczą CALGB i były podzielone na kilka dni, bez konieczności ekspozycji pacjentów na inne leki. Podzielenie dawki chlorambucylu na kilka dni jest standardem postępowania w leczeniu CLL.

Po trzech pacjentów było włączanych na każdy poziom dawki.

Dawka wywołująca działanie toksyczne (DLT) została zdefiniowana jako:

- dawka wywołująca ≥ 3 stopień toksyczności wg kryteriów v3.0 w cyklu I,
- jakiegokolwiek toksyczność opóźniająca terapię poza 35 dniem I cyklu lub:
- pominięcie 3 lub więcej dawek chlorambucylu, imatynibu lub obu w I cyklu z powodu toksyczności.

Jeżeli nie osiągnięto DLT, 3 pacjentów było włączanych do następnego poziomu dawki imatynibu. Jeżeli jeden z trzech pacjentów na jakimkolwiek poziomie dawki imatynibu wykazał działanie toksyczne

z powodu wielkości dawki, wtedy poziom dawkowania zostawał rozszerzony do 6 pacjentów. Jeżeli następni trzej pacjenci nie wykazali działania toksycznego z powodu wielkości dawki, wtedy zostali oni przeniesieni do następnego poziomu dawkowania imatynibu. Jeżeli dwóch pacjentów wykazało objawy toksyczności po podaniu określonej dawki, wtedy poprzednia (niższa) dawka została określona jako maksymalna tolerowana dawka. Od momentu, kiedy nie obserwowano działania toksycznego wywołanego przez określoną dawkę na pierwszych dwóch poziomach dawkowania imatynibu (tj. 300 i 400 mg), rozpoczynano leczenie dawką 600 mg imatynibu. Pacjenci byli oceniani w I dniu każdego cyklu przed otrzymaniem leczenia i kiedy było to wskazane klinicznie. Badania morfologiczne i biochemiczne krwi (elektrolity, azot mocznika, kreatynina, enzymy wątrobowe) były wykonywane co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie w I dniu każdego nowego cyklu. Przeprowadzano także badania moczu I dnia każdego cyklu.

Modyfikacja dawki i kryteria ponownego leczenia

Terapia była opóźniona w przypadku ≥ 3 stopnia neutopenii lub >1 stopnia trombocytopenii. Terapia była wznawiana w tej samej dawce, jeśli neutropenia i/lub trombocytopenia obniżyły się do odpowiednio ≤ 2 stopnia i ≤ 1 stopnia. Badania morfologiczne krwi były przeprowadzane co tydzień dopóki w.w. kryteria nie zostały spełnione. Dawki nie zmieniały się w przypadku opóźnienia terapii o 1 tydzień, natomiast wymagana była redukcja dawki o jeden poziom w przypadku opóźnienia terapii o >2 tygodnie. Jeżeli leczenie ulegało opóźnieniu o >4 tygodnie, wtedy wykluczano pacjenta z badania.

Cały okres leczenia przewidziany był na 6 cykli.

Kryteria wcześniejszego wyłączenia z badania obejmowały: progresję choroby, współistnienie choroby uniemożliwiająca dalsze podanie leku lub leczenie, wystąpienie niepożądanych działań ubocznych, cofnięcie zgody na badanie, zmiany w stanie ogólnym pacjenta przekładające się na brak możliwości dalszego leczenia pacjenta w ocenie lekarza.

Ocena odpowiedzi

Wszyscy pacjenci przeszli badanie wstępne przed włączeniem do badania, na które składały się: morfologia krwi, badanie ogólne (z pomiarem wielkości węzłów chłonnych, wielkości wątroby i śledziony) oraz badanie radiologiczne (CT). Badanie ogólne dla oceny nowotworu (podobnie jak pomiar β -2 mikroglobulin) było przeprowadzane na początku każdego nieparzystego cyklu leczenia. Jeżeli badanie radiologiczne przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia jednoznacznie diagnozowało chorobę, wtedy było powtarzane na początku każdego nieparzystego cyklu. Odpowiedź na leczenie była mierzona zgodnie z kryteriami grupy roboczej NCI.

Analiza statystyczna

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania została opisana za pomocą statystyki opisowej. W badaniach korelacji in vitro wykorzystano oprogramowanie Sigmaplot, v.10.0 1996 (Statsoft Inc.). Badaną grupę oceniano pod kątem rozkładu normalnego. Jeżeli rozkład był normalny – wykorzystano w dalszej analizie statystycznej test t, jeżeli rozkład nie był normalny – wykorzystano test rang Wilcoxon. Występowanie korelacji było oceniane za pomocą testów Pearsona lub Spearmana z wartością graniczną $r=0,6$. We wszystkich przypadkach przyjęto poziom istotności $\leq 0,05$.

Badania *in vitro* i farmakokinetyka

Analizę cytotoksyczności *in vitro* limfocytów pozyskanych od pacjenta wykonano za pomocą oceny wrażliwości na chlorambucyl poprzez imatynib. Próbkę krwi obwodowej były pobierane na podłoże heparynowe przed rozpoczęciem leczenia imatynibem w dniu 1 cyklu I oraz dniu 3 cyklu I i II 2 godziny po podaniu imatynibu ale przed podaniem chlorambucylu. Limfocyty B były izolowane i inkubowane w obecności różnych stężeń (0-100 µM) imatynibu i chlorambucylu – razem lub osobno. Kolorymetryczna ocena MTT została przeprowadzona 72 godziny po. Badanie farmakokinetyczne imatynibu zostało przeprowadzone w następujący sposób: próbki krwi były pobierane na podłoże heparynowe w cyklu I w czasie dnia 1., 3. i 10., przed- oraz 2 i 4 godziny po podaniu imatynibu. Osocze było przygotowane poprzez wirowanie i przechowywane zamrożone w temp. -70° C dopóki nie zakończyła się ocena MTT.

WynikiOpis pacjentów

Od marca 2006 do sierpnia 2007 było leczonych 11 pacjentów. Ich charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu:

Opis pacjentów	N
Liczba	11
Wiek, lata (Me) (SD)	73 (49-86)
Płeć	M 6; K 5
Kategoria ryzyka	Stopień I-II: 7
	Stopień III-IV: 4
Liczba wcześniejszych terapii (Me) (przedział)	2 (1-4)
Wcześniejsze leczenie fludarabiną	1 leczenie: 5
	>1 leczenie: 2
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem	2

Toksyczność

Połączenie chlorambucylu i imatynibu było dobrze tolerowane. Wystąpienie toksyczności na skutek zastosowanego leczenia dotyczyło gł. toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, która występowała tym intensywniej i częściej, im wyższa była dawka podawanego imatynibu. Najczęstszymi przypadkami działań toksycznych były nudności z/bez wymiotów (6 pacjentów, w tym u 2 pacjentów leczonych wyższymi dawkami imatynibu). Jadłowstręt zaraportowano u 6 pacjentów. Większość przypadków jadłowstrętu wystąpiła w stopniu I i tylko w I cyklu leczenia, z wyjątkiem stopnia 3 w 4 cyklu leczenia na skutek najwyższych dawek imatynibu. Toksyczność hematologiczna była umiarkowana i obserwowana u pacjentów z cytopenią. Wystąpił jeden przypadek działania toksycznego wywołanego przez dawkę na 3 poziomie w postaci 3 stopnia trombocytopenii (pacjent miał trombocytopenię na początku badania na poziomie $77 \times 10^9 /l$). Zanotowano jedno poważne działanie niepożądane w postaci gorączki neutropenicznej u pacjenta otrzymującego najwyższy poziom dawki imatynibu.

W tabeli poniżej zaprezentowano zależne od dawki objawy toksyczności.

Tabela 9. Zależne od dawki objawy toksyczności

Poziom dawki	liczba osób w podgrupie	grupa zaburzeń	toksyczność	liczba wystąpień	stopień ważności	numer cyklu, w którym wystąpiła toksyczność
300	3	krew/szpipek kostny	trombocytopenia	1	2	C2
			biegunka	1	1	C1
			nudności	2	1	C4
					1	C5
			wymioty	1	1	C2
		układ oddechowy	kaszel	1	1	C1
400	3	układ żołądkowo-jelitowy	jadłowstręt	2	1	C2
					2	C1
			nudności	1	1	C1
			wymioty	1	1	C1
600	5	szp k kostny	jadłowstręt	2	3	C2
					2	C1
			neutropenia	1	3	C2
			trombocytopenia	1	3 (DLT)	C1
		objawy ogólnoustrojowe	zmęczenie	2	1	C1
				1	C2	
		limfatyczny	obrzek nóg	1	1	C2
		układ żołądkowo-jelitowy	jadłowstręt	4	3	C4
					1	C1
					1	C1
					1	C1
			biegunka	1	1	C1
			suchość w ustach	1	1	C1
			zgaga	1	2	C1
			nudności	3	2	C1
					2	C2
					1	C1
			zaburzenia smaku	1	2	C1
			wymioty	2	2	C1
					1	C1
	infekcje	gorączka neutropeniczna	1	3 (ostry obj. niepożądany)	C4	
	układ ruchu	zmęczenie	1	1	C1	

Skuteczność

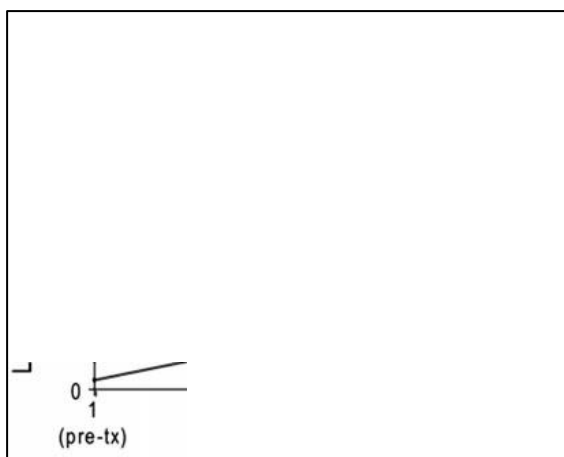
3 pacjentów zakończyło 6 pełnych cykli terapii. Liczba cykli (Me) wyniosła 4 (1-6). Było 2 pacjentów otrzymujących dawkę imatynibu na poziomie 3 i spełniających kryteria całkowitej odpowiedzi w kontekście morfologicznym i stanu ogólnego, jednakże badanie szpiku kostnego nie dało takich rezultatów, zatem odpowiedź ta nie mogła zostać potwierdzona jako kompletna.

Częściową odpowiedź stwierdzono w dwóch przypadkach na poziomie dawkowania imatynibu: 1 oraz w jednym na poziomie 2. Współczynnik odpowiedzi wyniósł 5/11 (45%). 6 na 9 (67%) pacjentów którzy dotarli w badaniu do 1 dnia III cyklu doświadczyło obniżenia (>50%) miana limfocytów. Dwóch opornych na fludarabinę pacjentów miało częściową odpowiedź na leczenie. Dwóch dodatkowych pacjentów osiągnęło stabilną fazę choroby. Czas wolny od progresji choroby (Me) wyniósł 14 miesięcy. U jednego pacjenta z częściową odpowiedzią na leczenie i ukończonymi 6 cyklami po 4 miesiącach od zakończenia terapii zanotowano transformację przewlekłej białaczki limfocytowej do chłoniaka Hodgkina.

Powody dla których przerwano leczenie to m.in. ukończenie 6 cykli terapii (3 pacjentów), wystąpienie poważnych efektów ubocznych terapii (2 pacjentów), osiągnięcie dawki wywołującej działanie toksyczne (1 pacjent), wycofanie pacjenta z badania z powodu braku odpowiedzi definiowanej jako osiągnięcie stabilnej fazy choroby (1 pacjent) oraz brak podatności (1 pacjent).

Miano limfocytów i neutrofilii zwiększyło się podczas I tygodnia leczenia a następnie obniżało. W przypadku jednego pacjenta, który osiągnął poziom 3. dawki miano limfocytów przed przystąpieniem do badania wynosiło $60,5 \times 10^9 / l$, następnie wzrosło do $311,6 \times 10^9 / l$ w dniu 8, a następnie zmniejszyło się do $68,1 \times 10^9 / l$ w dniu 15 oraz $29,4 \times 10^9 / l$ w dniu 22. Ten pacjent początkowo zakwalifikowany był do całkowitej odpowiedzi na leczenie, nie została jednak ona potwierdzona poprzez badanie szpiku kostnego. Pierwszego dnia cyklu 6 jego miano limfocytów wynosiło $4,7 \times 10^9 / l$.

Na wykresie poniżej przedstawiono miano limfocytów w zależności od dawki imatynibu w czasie.



Farmakokinetyka

Stężenie imatynibu w osoczu było mierzone przed leczeniem oraz na 2 i 4 godziny po podaniu imatynibu w dniu 1., 3 i 10 cyklu I przed podaniem chlorambucylu. Te punkty czasowe zostały wybrane z myślą o czasie, w jakim imatynib osiąga maksymalne stężenie we krwi po jego podaniu (punktem odniesienia był

czas $3,1 \pm 2$ godziny w przypadku podania 400 mg imatynibu pacjentom z przewlekłą białaczką szpikową). Dane farmakokinetyczne pozyskano od wszystkich pacjentów. Stabilne stężenie u pacjentów przed podaniem imatynibu w dniu 3. i 10. wyniosło ≥ 3 μM na wszystkich poziomach dawki. 2-4 godziny po podaniu imatynibu dniu 3 i 10 jego stężenie wyniosło ≥ 6 μM .

Badania towarzyszące

Pobrano od pacjentów próbki krwi dla zbadania in vitro cytotoksyczności imatynibu dla limfocytów w odpowiedzi na podanie leku w 1 dniu leczenia oraz w 3 dniu 2 godziny po podaniu imatynibu, ale przed podaniem chlorambucylu. Próbki były dostępne od 9 pacjentów. W 1 dniu, przed podaniem jakichkolwiek leków, wykazano cytotoksyczność in vitro imatynibu dla limfocytów w CLL, którego ilość (5 i 10 μM) uwrażliwiła komórki na chlorambucyl, ale nie we wszystkich przypadkach. W 3 dniu zanotowano we wszystkich próbkach wzmocnienie wrażliwości komórek na chlorambucyl przez imatynib – była to znacząca różnica. Limfocyty CLL znacznie uwrażliwiły się na działanie chlorambucylu po 3 dniach podawania imatynibu. Znacząca statystycznie była korelacja pomiędzy wartością stężenia chlorambucylu hamująca żywotność komórek (IC50) w monoterapii lub w skojarzeniu z imatynibem oraz miano limfocytów w dniu 15. w nawiązaniu do miana przed podaniem leków (co oznacza, że mniejsze stężenie chlorambucylu z/bez imatynibu zahamowało żywotność limfocytów w większym stopniu już w trakcie leczenia niż na jego początku).

Podsumowanie

Przedstawiono wyniki I fazy badania chlorambucylu podawanego w terapii skojarzonej z imatynibem u dorosłych pacjentów wcześniej leczonych z powodu CLL. Założeniem badania było wykazanie, że podanie imatynibu uwrażliwia limfocyty CLL na chlorambucyl. Zaaplikowane leczenie było dobrze tolerowane. Niski poziom toksyczności był obserwowany na wszystkich poziomach dawek imatynibu, jednak najbardziej nasilony był na najwyższym poziomie (tj. 600 mg). Na najwyższym poziomie dawkowania zanotowano 1 przypadek, kiedy zaordynowana dawka wywołała 3 stopień trombocytopenii, wymagającej przerwania terapii. Dwóch pacjentów miało poważne objawy uboczne, w tym jeden z nich otrzymujący imatynib w najwyższej dawce miał gorączkę neutopeniczną podczas 4 cyklu terapii, zaś drugi - masywną limfadenopatię, zapalenie płuc, przesączanie płucne i niewydolność oddechową podczas 2 cyklu terapii (400 mg imatynibu).

Kombinacja chlorambucylu i imatynibu okazała się skuteczną terapią leczenia tych pacjentów. 5 na 11 pacjentów odpowiedziało na terapię, z czego 2 było opornych na fludarabinę, a jeden był wcześniej leczony chlorambucylem w monoterapii. Dwóch pacjentów na poziomie 3 dawki imatynibu wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie, ta jednak nie została potwierdzona w badaniu szpiku kostnego. Tylko 3 z 11 pacjentów przeszło pełnych 6 cykli terapii, co nie pozwala na wskazanie zależności. W badaniu limfocytów tych 3 pacjentów wykazano, że imatynib podany przed chlorambucylem wzmacnia wrażliwość limfocytów na chlorambucyl w CLL.

U większości pacjentów w pierwszych 8 dniach terapii znacznie wzrosło miano limfocytów, co jednak przypisuje się uwolnieniu limfocytów ze szpiku kostnego lub węzłów chłonnych nie zaś limfopoezie de novo. Pacjenci z największym wzrostem miana limfocytów po 8 dniu terapii doświadczyli masywnej limfadenopatii i splenomegalii.

Zdaniem autorów tego badania takie stężenie imatynibu w monoterapii, które hamuje żywotność limfocytów (IC50s) nie jest klinicznie osiągalne. Dlatego mało prawdopodobne jest, że imatynib w monoterapii będzie przydatny w leczeniu tych pacjentów.

Uwagi:

Sponsorem badania była m.in. firma Novartis.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników dołączonych do raportu badań nad oceną skuteczności imatynibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa.

Tabela 10. Podsumowanie wyników badań dla przewlekłej białaczki limfocytowej

badanie	<u>Freilone 2009</u>	<u>Hebb 2011</u>
P	51-letni mężczyzna z nieprawidłową liczbą leukocytów, nieprawidłowościami morfologicznymi limfocytów, nieprawidłowościami i krążącymi nadliczbowymi, niedojrzałymi komórkami szp ku (ale bez blastów).	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej i wskazaniami do leczenia wg ustaleń grupy roboczej NCI. Pacjenci z przynajmniej jednym cyklem chemioterapii (chlorambucylu lub fludarabiny). Dozwolone były inne terapie, w tym przeciwciała monoklonalne, kortykosteroidy, immunoterapie lub naświetlania. Pacjenci w momencie włączenia do badania mieli miano białych krwinek $>25 \times 10^9 /l$.
I	Imatynib (brak dawki)	Pacjenci byli włączani sekwencyjnie w 3 poziomych dawkach imatynbu: 300, 400 lub 600 mg od dnia 1 do 10 oraz otrzymywali całkowitą doustną dawkę chlorambucylu 8 mg/m^2 od dnia 3 do 7 przez cykl 28-dniowy. Podano 6-miesięcznych cykli.
C	n.d.	n.d.
O	Całkowita cytogenetyczna remisja komórek-klonów t(9;22) z utrzymującymi się pozostałymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi.	Zaaplikowane leczenie było dobrze tolerowane. Kombinacja chlorambucylu i imatynbu okazała się skuteczną terapią leczenia tych pacjentów. 5 na 11 pacjentów odpowiedziało na terapię, z czego 2 było opornych na fludarabinę, a jeden był wcześniej leczony chlorambucylem w monoterapii. Dwóch pacjentów na poziomie 3 dawki imatynbu wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie, ta jednak nie została potwierdzona w badaniu szp ku kostnego. Tyko 3 z 11 pacjentów przeszło pełnych 6 cykli terapii, co nie pozwala na wskazanie zależności. W badaniu limfocytów tych 3 pacjentów wykazano, że imatynib podany przed chlorambucylem wzmacnia wrażliwość limfocytów na chlorambucyl w CLL. U większości pacjentów w pierwszych 8 dniach terapii znacznie wzrosło miano limfocytów.
S	opis przypadku	badanie I fazy terapii skojarzonej chlorambucylu z imatynibem u pacjentów z CLL

5.1.5. C92.0 Ostra białaczka szpikowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 25 publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniające kryteria włączenia do raportu, z czego po analizie pełnego tekstu postanowiono wyłączyć 6:

- Heidel 2007: niewłaściwa populacja (osoby z ostrą białaczką szpikową i zespołami mielodysplastycznymi);
- Ito 2005: niewłaściwa populacja (z ostrą białaczką szpikowo-monocytową ICD10 C92.5);
- Chen 2011: niewłaściwa populacja (z ostrą białaczką szpikową M5 - ostra białaczka monoblastyczna lub monocykowa C93.0);
- Walker 2008: niewłaściwa populacja (z przewlekłą białaczką szpikową z przełomem blastycznym);
- Viniou 2004: terapia skojarzona (imatynib wprowadzony po chemioterapii w II linii w schemacie Ida-FLAG, brak konkretnych wyników uzyskanych za pomocą terapii imatynibem);
- Heidel 2006: terapia skojarzona (imatynib i arabinozyd cytozyny u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i wysokim ryzykiem zespołu mielodysplastycznego).

Ostatecznie włączono 19 badań:

Piccaluga 2007

Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu w dawce 600 mg w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z mutacją c-KIT nieodpowiadających na standardową chemioterapię.

Populacja: 36 pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją c-kit nieodpowiadających na standardową chemioterapię, wiek powyżej 18 lat, dowolna klasyfikacja wg The French-American-British (FAB) classification poza ostrą białaczką szpikową M3, chorobą oporną na leczenie lub nawrotem choroby, również pacjenci wcześniej nie leczeni na AML, u których nie można było zastosować tradycyjnej chemioterapii. Pacjenci włączani pod warunkiem obecności punktu uchwytu dla imatynibu (PDGR alfa lub beta, c-KIT, BCR-ABL1)

Interwencja: imatynib w dawce inicjującej 100 mg dziennie. W sytuacji, gdy nie obserwowano poważnych działań niepożądanych dawkę zwiększano co drugi dzień do 800 mg na dobę. Mediana dawki wyniosła 600 mg dziennie (przedział 200-800 mg dziennie).

Czas leczenia: założono co najmniej 2-miesięczny czas leczenia z możliwością kontynuacji w przypadku zaobserwowania odpowiedzi klinicznej. W przypadku wyraźnej progresji choroby leczenie mogło być wstrzymane w dowolnym czasie. Mediana czasu leczenia wyniosła 31 dni (przedział 2-311 dni). Tylko 53% pacjentów przyjmowało imatynib przez co najmniej 4 tygodnie. Pozostali pacjenci przerwali leczenie w przeciągu 4 tygodni z powodu progresji choroby, śmierci

Metodyka: otwarte badanie II fazy

Pierwszorzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów)

Drugorzędowy punkt końcowy: przeżycie całkowite (12 miesięcy), działania niepożądane

Wyniki: U 1 z 36 pacjentów (3%) wykazano odpowiedź na leczenie, w korzyści kliniczne utrzymywały się przez ok. 4 miesiące (jeden pacjent z ekspresją PDGRB). Żaden w pozostałych 35 pacjentów (97%) nie odpowiedział na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3 miesiące (0,5-44+).

Odpowiedź kliniczna: 0

Całkowita odpowiedź: 1

Poprawa hematologiczna: 35

Choroba stabilna: 1

Progresja choroby: 21

Zgon podczas leczenia: 6

Wykluczenie z badania ze względu na toksyczność: 7

Bezpieczeństwo: imatynib był ogólnie dobrze tolerowany. Odnotowano następujące działania niepożądane: gorączka (stopień 1 ponad 35%, stopień 2 ponad 10%), nudności/wymioty (stopień 1 poniżej 20%, stopień 2 i 3 poniżej 10%), obrzęk (stopień 1 powyżej 35%, stopień 2 ok. 17%), astenia (stopień 1 ok. 22%, stopień 3 i 4 ok. 7%), biegunka (stopień 1 ok. 19%, stopień 3 ok. 7%), działania niepożądane ze strony wątroby (stopień 2 ok. 17%).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie: 21 pacjentów (62%) z powodu progresji choroby i 7 (21%) z powodu działań niepożądanych. 6 pacjentów (17%) zmarło w czasie leczenia imatynibem (2 – udar krwotoczny mózgu, 2 – progresja choroby, 2 – niewydolność wielonarządowa).

Wnioski autorów badania: imatynib nie jest efektywny w monoterapii AML z ekspresją c-KIT. Dalsze badania mogą wykazać możliwe wskazania w określonych podtypach AML.

Cortes 2003

Cel badania: ocena efektywności imatynibu w leczeniu pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową, mielofibrozę, atypową przewlekłą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową lub czerwienicę prawdziwą.

Populacja: 48 pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową (n=10), zespół mielodysplastyczny (n=8), mielofibrozę (n=18), atypową przewlekłą białaczkę szpikową (n=7), przewlekłą białaczkę mielomonocytową (n=3) lub czerwienicę prawdziwą (n=2) z ekspresją c-KIT, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą chemioterapię oraz pacjenci w wieku 60 lat lub starsi, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ze względu na niemożliwość wprowadzenia takiego leczenia. Wszyscy pacjenci niezależnie od diagnozy musieli spełnić następujące warunki: stan sprawności oceniony na 2 lub mniej punktów wg ECOG, poziom kreatyniny 1,5 mg/dl lub niższy, całkowity poziom bilirubiny 1,5 mg/dl lub niższy. Mediana wieku pacjentów z AML i MDS wynosiła 70 lat (przedział 23-83). Mediana czasu leczenia 60,5 dnia (przedział 20-174 dni). 3 pacjentów z AML nie było wcześniej leczonych.

Spośród wskazań stanowiących przedmiot badania, jedyne wskazanie zawarte w zleceniu MZ stanowi ostra białaczka szpikowa i czerwienica.

Interwencja: imatynib w dawce 400 mg dziennie

Wyniki: nie obserwowano odpowiedzi u żadnego pacjenta z ostrą białaczką szpikową. Mediana czasu przeżycia dla pacjentów z AML i MDS (n=18) wynosiła 15 tygodni.

Wnioski autorów badania: wśród pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową nie osiągnięto znaczącej odpowiedzi klinicznej. W związku z tym leczenie skojarzone zawierające w swoim składzie imatynib może okazać się skuteczniejsze.

Kindler 2004

Cel badania: ocena bezpieczeństwa i efektywności imatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z ekspresją c-KIT odpornej na chemioterapię lub niemożliwą do leczenia tą metodą.

Populacja: 21 pacjentów, kobiety i mężczyźni w wieku 18 lat lub starsi z AML oporną na chemioterapię (pacjenci po 2 lub więcej cyklach chemioterapii) lub niemogący przyjmować chemioterapii ze względu na wiek powyżej 75 lat, wolni od chorób wątroby i nerek, ze stopniem sprawności wg ECOG 2 lub mniej. Z badania wykluczano pacjentów przyjmujących 14 dni przed rozpoczęciem leczenia imatynibem antracykliny, mitoksantron, etopozyd lub cytozynę. Mediana wieku 66 lat (przedział 21-82). Pośród 21 pacjentów, 18 otrzymało wcześniej leczenie chemioterapią. Pozostałych 3 pacjentów nie otrzymało chemioterapii ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące.

Interwencja: imatynib w dawce 600 mg dziennie (p.o.) przez maksymalnie 6 miesięcy z możliwością zwiększenia dawki do 800 mg dziennie w dwóch dawkach podzielonych (u pacjentów, u których nie wykazano odpowiedzi hematologicznej po 4 tygodniach leczenia lub w przypadku, gdy po 25 tygodniach wykazano niecałkowitą odpowiedź hematologiczną lub wykazano nawrót po całkowitej odpowiedzi hematologicznej).

Metodologia: jednośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, czas obserwacji październik 2001 – styczeń 2003

Punkty końcowe: skuteczność oceniono względem odpowiedzi hematologicznej po 4, 25, 37 i 49 tygodniu leczenia, co 6 miesięcy i zawsze gdy była taka potrzeba.

Wyniki: U 2 pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną, u 1 pacjenta stwierdzono brak dowodów białaczkowych, u 2 pacjentów stwierdzono niepełną odpowiedź na leczenie. Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 30 dni (28 i 38 dni dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, 138 dni dla pacjenta, u którego nie stwierdzono dowodów białaczkowych, 30 i 33 dni u pacjentów, u których stwierdzono niepełną odpowiedź na leczenie). Oszacowana mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 113 dni.

Bezpieczeństwo:

Na początku badania zanotowano:

Gorączka, bóle kości i stawów (stopień 1) – 1 pacjent (4,8%)

Dyskomfort w rejonie brzucha (stopień 1/2) – 2 pacjentów (9,5%)

Nocne poty (stopień 1/2) – 4 pacjentów (19%)

W trakcie badania stopień dyskomfortu w rejonie brzucha nie ulegał zmianie a ilość incydentów pozostałych działań niepożądanych zwiększała się.

Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego działania niepożądanego. Najczęściej raportowane działania niepożądane związane z podaniem imatynibu dotyczyły: obrzęku (66,6%), nudności (19,1%), wymioty (38,1%), biegunka (19,1%), zaparcia (4,8%), ból głowy (23,8%). Większość scharakteryzowano jako łagodne lub średnio ciężkie (83,2%). W czasie leczenia imatynibem odnotowano zaburzenia

hematologiczne: neutropenia stopień 1/2 u 2 pacjentów, neutropenia stopień 3/4 u 7 pacjentów, anemia stopień 1/2 u 1 pacjenta, anemia stopień 3/4 u 9 pacjentów, trombocytopenia stopień 1/2 u 1 pacjenta, trombocytopenia stopień 3/4 u 8 pacjentów. Poważne działania niepożądane raportowano u 4 pacjentów (19.1%) – trombocytopenia, neutropenia, zawroty głowy i zdarzenie złożone obejmujące powiększenie wątroby i wodobrzusze. 11 pacjentów zmarło podczas leczenia. 4 zgony związane były w poważnymi działaniami niepożądanymi nieściśle związanymi z leczeniem, a 7 zgonów wiązało się z progresją choroby.

Matutes 2011

Cel badania: badanie retrospektywne oceniające cechy kliniczne i laboratoryjne ostrej białaczki o mieszanym fenotypie oraz ocena wyników leczenia w grupie 100 pacjentów

Populacja: 100 pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową o mieszanym fenotypie, dane gromadzone na przestrzeni 15 lat z Wielkiej Brytanii (64), Austrii (21), Holandii (8), Francji (3), Szwecji (2), Czech (1), Hiszpanii (1). 62 mężczyzn i 38 kobiet, dzieci stanowiły 28%.

Metodologia: badanie retrospektywne

Interwencja: 34 pacjentów leczono zgodnie ze schematem leczenia ostrej białaczki szpikowej z dodatkiem imatynibu, 1 pacjent otrzymał imatynib w monoterapii.

Wyniki: u pacjenta leczonego imatynibem w monoterapii nie obserwowano odpowiedzi na leczenie.

Vedy 2010

Cel badania: opis przypadku leczenia ostrej białaczki szpikowej z mięsakiem szpikowym i eozynofilią imatynibem u 63-letniego mężczyzny.

Metodologia: opis przypadku

Pacjent: 63-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z eozynofilią i rearanżacją FIP1L1-PDGFR, FLT3-ITD, mięsakiem szpikowym oraz naciekiem oponowym.

Leczenie: pacjent otrzymał chemioterapię. W związku z brakiem dawcy szpiku rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 100 mg dziennie.

Wyniki: 3 tygodnie po rozpoczęciu leczenia nie obserwowano eozynofilii, osiągnięto całkowitą remisję cytogenetyczną i morfologiczną. Nieoczekiwanie po 5 latach terapii imatynibem w dawce 100 mg dziennie pacjent pozostaje w stanie całkowitej remisji morfologicznej, cytogenetycznej i molekularnej. Kariotyp komórek szpiku w normie.

Kindler 2002

Cel: opis skutecznego leczenia pacjenta z wtórną ostrą białaczką szpikową oporną na standardową chemioterapię.

Pacjent: 64-letni mężczyzna, w lipcu 2000 roku zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny, w październiku 2001 roku zdiagnozowano wtórną ostrą białaczkę szpikową (podtyp M2). Po dwóch cyklach chemioterapii nie odnotowano poprawy. Wprowadzono leczenie imatynibem w dawce 600 mg dziennie (p.o.), po 14 dniowej przerwie od ostatniego podania wysokiej dawki cytarabiny. 5 tygodni po rozpoczęciu leczenia osiągnięto całkowitą remisję hematologiczną. Po 24 tygodniach od podania

imatynibu obserwowano nawrót (11% blastów w krwi obwodowej). Mimo zwiększenia dawki do 800 mg dziennie nie udało się powstrzymać postępu choroby.

Wnioski autorów badania: imatynib może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną dla chorych ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z ekspresją c-KIT.

Advani 2010

Cel badania: Ocena skuteczności leczenia nawrotów ostrej białaczki szpikowej z ekspresją c-kit imatynibem w skojarzeniu z cytarabiną i daunorubicyną

Metodologia: badanie I fazy (sponsorowane przez Novartis)

Punkty końcowe: ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki imatynibu (MTD), w rozszerzonej grupie chorych dokonano wstępnej oceny efektywności imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią. Dodatkowo badano korelację fosforylacji STAT3 i STAT5, ekspresji c-kit i mutacji CBL z uzyskaniem remisji.

Populacja: pacjenci z nawrotem ostrej białaczki szpikowej, 21 pacjentów, mediana wieku 47 lat (przedział 24-75), 48% mężczyzn. Leczenie indukcyjne: 2 pacjentów przyjmowało wcześniej etopozyd, mitoksantron i cytarabinę, 19 pacjentów leczono wcześniej cytarabiną i antracyklinami. Leczenie konsolidacyjne: allogeniczny przeszczep szpiku (n=1), cytabina+antracyklina (n=5), ciągły wlew cytarabiny (n=1), wysokie dawki cytarabiny (n=10), autologiczny przeszczep szpiku (n=3), nieznane (n=1). Mediana czasu do nawrotu 439 dni (przedział 216-1100 dni). Wszyscy pacjenci mieli ostrą białaczkę szpikową de novo.

Wyniki: 12 pacjentów (57%) osiągnęło częściową lub całkowitą remisję. Pośród nich 4 pacjentów wymagało dodatkowej chemioterapii w związku z trwaniem choroby. 10 pacjentów (48%) przystąpiło do allogenicznego przeszczepu szpiku. Oboje pacjenci z mutacją FLT3 osiągnęli całkowitą remisję. Mediana przeżycia całkowitego 13,7 miesiąca przy medianie czasu obserwacji 18,4 miesiąca (przedział 14,9-23,6 miesiąca). Przyczyny zgonu (n=14): komplikacje związane z nawrotem ostrej białaczki szpikowej lub opornością na leczenie (n=9), komplikacje związane z allogenicznym przeszczepem szpiku (n=5). 2 pacjentów kontynuowało leczenie imatynibem, remisja utrzymywała się przez 172+, 694+ dni. Jeden pacjent zmarł w wyniku infekcji (5%) i jego odpowiedź na leczenie nie była oceniana.

Bezpieczeństwo: działania niepożądane (wszystkie stopnie): nudności (81%), wymioty (57%), biegunka (71%), hiperbilirubinemia (24%), podwyższony poziom transaminaz (5%), bóle mięśni/skurcze (38%), ból kości/pleców (33%).

Brandwein 2011

Cel: ocena odpowiedzi na leczenie i ustalenie maksymalnej dawki toksycznej imatynibu u pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z ekspresją c-KIT oporną na leczenie lub jako nawrót choroby.

Populacja: 33 pacjentów z dowolnym podtypem ostrej białaczki szpikowej (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej). Pacjenci leczeni wcześniej indukcyjnie daunorubicyną i cytarabiną z wynikiem: białaczka oporna na leczenie lub nawrót po 2 latach. Pacjenci leczeni imatynibem w dawce 400 mg dziennie n=21 (badanie II fazy).

Interwencja: imatynib w dawkach 200 mg (n=6), 300 mg (n=6) lub 400 mg (n=21) dziennie w skojarzeniu z mitoksantronem, etopozydem i cytarabiną.

Metodologia: badanie I/II fazy

Wyniki: Pośród 33 pacjentów leczonych 3 dawkami imatynibu (200/300/400 mg dziennie) całkowitą odpowiedź obserwowano u 61% (n=20). Wśród nich nawrót choroby stwierdzono u 14 pacjentów, mediana czasu do nawrotu 6,8 miesiący bez znaczącego wpływu wielkości dawki. 9 pacjentów poddano alogenicznemu przeszczepowi szpiku. Liczba zgonów n=25 (15/21 dla dawki imatynibu 400 mg dziennie). Przyczyny zgonu: toksyczność (n=2), komplikacje związane z chorobą (n=19), komplikacji związanych z allogenicznym przeszczepem szpiku (n=4).

Pośród 21 pacjentów leczonych dawką 400 mg dziennie całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 13 pacjentów (63%), brak odpowiedzi u 7 pacjentów i zgon u 1 pacjenta. Wśród 13 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie 80% (n=8) wykazywało standardowy kariotyp, a 33% (n=3) kariotyp niekorzystny (jako określenie ryzyka cytogenetycznego). Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wynosił 43% dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową oporną na leczenie (n=6/14) i 100% dla pacjentów z nawrotem AML (n=7/7). Mediana przeżycia całkowite w całej badanej grupie wynosiła 8,3 miesiąca (zakres 6,2-15,2 miesiąca) bez znaczących zmian w zależności od przyjmowanej dawki. Pośród 8 pacjentów, którzy przeżyli u 7 stwierdza się całkowitą odpowiedź na leczenie z medianą czasu obserwacji 18 miesięcy (przedział 10-51 miesięcy), 5 z nich poddano alogenicznemu przeszczepowi szpiku.

Toksyczność: nie opisana

Chevallier 2009

Cel: ocena skuteczności leczenia wysokimi dawkami imatynibu pacjentów z pierwszym lub drugim nawrotem ostrej białaczki szpikowej (AML) lub ostrą białaczką szpikową oporną na leczenie

Metodyka: wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy.

Kryteria włączenia: 18 lat lub więcej, wynik 0-2 w skali ECOG, odpowiednia funkcjonalność nerek i wątroby, 20% lub więcej blastów w szpiku kostnym (70% lub więcej blastów w ekspresji c-kit), AML Bcr-Abl negatywne, bez alokacji chromosomu 5-12.

Wykluczenie z badania: brak odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia

Interwencja: imatynib w dawce 600 mg dziennie przez miesiąc lub do czasu progresji choroby. W przypadku braku odpowiedzi dawka 800 mg dziennie przez dodatkowe 2 miesiące. Średni czas leczenia imatynibem – 70 dni. Podanie przez 1 miesiąc (n=4), podanie przez 2 miesiące (n=3), podanie przez 3 miesiące (n=8). Eskalacja dawki do 800 mg imatynibu dziennie u 11 pacjentów.

Punkty końcowe: oceniono odpowiedź na leczenie w 1, 2 i 3 miesiącu przez aspirację szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie definiowano jako odpowiedź całkowitą, odpowiedź całkowitą bez odzysku płytek krwi lub odpowiedź częściową.

Populacja: 15 pacjentów (9 mężczyzn i 6 kobiet), średnio wieku 61,2 lat (34-78 lat), zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa wg klasyfikacji FAB: AML-0 (n=2), AML-1 (n=8), AML-2 (n=3), AML-5 (n=1), AML-6 (n=1). Pacjenci w fazie pierwszego nawrotu AML (n=9), pacjenci w fazie drugiego nawrotu AML (n=3), AML oporna na leczenie (n=3).

Wyniki: nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Wczesna śmierć związana z progresją choroby u 7 pacjentów.

Bezpieczeństwo: nie odnotowano toksyczności na poziomie 3/4 stopnia.

Sponsor: Novartis, dostarczenie leku

Malagola 2005

Cel: ocena skuteczności imatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) w ekspresją c-kit.

Populacja: 36 pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją c-kit oporną na leczenie. 51% pacjentów z nawrotem choroby lub z AML oporną na leczenie, 49% z wcześniej nieleczoną AML. Średnia wieku 66 lat (26-79 lat). U wszystkich pacjentów opisano blasty z ekspresją c-kit, u jednego pacjenta wykazano nadekspresję PDGF-RB. U żadnego pacjenta nie wykazano rearanżacji BCR/ABL.

Interwencja: imatynib podawany doustnie, mediana dawki 600 mg dziennie (przedział 200-700 mg dziennie), mediana czasu leczenia 31 dni (przedział 2-311+ dni).

Wyniki: stwierdzono zgon u 6 pacjentów (niewydolność wielonarządowa n=2, progresja choroby n=2, udar mózgu n=2), w okresie obserwacji zmarło 15 pacjentów (głównie w wyniku progresji choroby). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej lub częściowej remisji. Stwierdzono chorobę stabilną u 2 pacjentów i kontynuowano leczenie imatynibem (270 i 311 dni)

Bezpieczeństwo: toksyczność niehematologiczna łagodna, bez różnic względem toksyczności wykazanej w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej imatynibem.

Cho 2007

Cel: opis leczenia imatynibem 4 pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) z chromosomem Filadelfia

Pacjenci: 4 osoby poddane wcześniej chemioterapii. We wszystkich przypadkach przed podaniem pierwszej serii imatynibu wykazano całkowitą remisję hematologiczną.

Wyniki: po pierwszym cyklu leczenia imatynibem wszyscy pacjenci pozostali w stanie całkowitej remisji hematologicznej i zaobserwowano redukcję poziomu BCR/ABL. Po drugim cyklu leczenia imatynibem zaobserwowano u 2 pacjentów spadek BCR/ABL do poziomu uniemożliwiającego jego detekcję. W pozostałych 2 przypadkach obserwowano całkowitą remisję hematologiczną bez różnicy w poziomie BCR/ABL. Ostatecznie wszyscy pacjenci zostali poddani przeszczepowi szpiku i po 6, 6, 9 i 24 miesiącach pozostają przy życiu bez objawów białaczki.

Wnioski autorów badania: wywołanie indukcji i utrzymanie remisji AML do przeszczepu szpiku było trudne do osiągnięcia bez udziału imatynibu ze względu na bardzo słabą odpowiedź na standardowe leczenie wśród pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową. Badanie pokazuje pozytywne efekty włączenia imatynibu do terapii standardowej jako alternatywa dla doprowadzenia pacjentów z AML z obecnością chromosomu Filadelfia do zabiegu przeszczepu szpiku. W badaniu przedstawiono 2 przypadki znaczącego wpływu imatynibu na skuteczność leczenia.

Cho 2012

Cel: opis przypadku skutecznego leczenia ostrej białaczki szpikowej z mieszanym fenotypem i t(9;22)(q32;q11.2) z pozaszpikowym naciekiem białaczkowym chemioterapią w połączeniu z imatynibem.

Pacjent: 49-letnia kobieta 7 lat wcześniej leczona chemioterapią i radioterapią z powodu gruczolaka endometrium. W chwili badania zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (AML) o mieszanym fenotypie i t(9;22)(q32;q11.2) z pozaszpikowym naciekiem białaczkowym.

Leczenie: chemioterapia indukcyjna idarubicyną i cytarabiną, następnie imatynib w dawce 400 mg dziennie w 29 dniu indukcji. Badanie szpiku w 32 dniu indukcji wykazało całkowitą remisję bez rearanżacji BCR/ABL1. W okresie 8-miesięcznej obserwacji pacjentka pozostawała w stanie stabilnej remisji molekularnej.

Dai 2012

Cel: opis leczenia 31-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) M4eo (białaczka mielomonocytoza z eozynofilią w szpiku) leczonego za pomocą standardowej chemioterapii i imatynibu jako leczenie podtrzymujące.

Pacjent: 31-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) M4eo (białaczka mielomonocytoza z eozynofilią w szpiku).

Leczenie: po terapii hydroksymocznikiem pacjent otrzymał standardową chemioterapię – idarubicyną i cytarabiną. Uzyskano całkowitą remisję po 20 dniach od zakończenia chemioterapii. Następnie podano jeden kurs idarubicyny w skojarzeniu z cytarabiną oraz dwa kursy chemioterapii ze średnią dawką cytarabiny i idarubicyny. Ze względu na brak dawcy szpiku, pacjent przeszedł autologiczny przeszczep komórek macierzystych w czerwcu 2011 roku. Od września 2010 roku, gdy uzyskano całkowitą remisję, otrzymywał imatynib w dawce 400 mg dziennie w przerwach między cyklami chemioterapii i po przeszczepie.

Wyniki: Niemożliwe było wykrycie CBFβ/MYH11 ani CR/ABL1 na początku 3 cyklu chemioterapii (ok. 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia). Powiększona śledziona nie była wyczuwalna w badaniu palpacyjnym 5 miesięcy później. Imatynib był dobrze tolerowany jako leczenie podtrzymujące, pacjent pozostał w całkowitej remisji molekularnej w czasie ostatniej obserwacji (22 miesiące po diagnozie).

Ichikawa 2012

Cel: opis przypadku skutecznego leczenia ostrej białaczki szpikowej z ekspresją c-KIT imatynibem w dawce 600/800 mg dziennie.

Pacjent: 88-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z ekspresją c-KIT.

Leczenie: podano imatynib w dawce 600 mg dziennie. Pomimo, że wskaźnik blastów w krwi obwodowej pozostał niemalże bez zmian, ilość krwinek białych zmalała. Nie była konieczna transfuzja czerwonych krwinek, a w 28 dniu pacjent mógł opuścić szpital. W dniu 90 liczba krwinek białych wynosiła 500 μ l z 28% blastów (stan początkowy 61.1 x 10⁴/ml z 29% blastów i 6.5% bazofili), hemoglobina i płytki stabilne, śledziona niewyczuwalna palpacyjnie. Od dnia 130 liczba białych krwinek stopniowo rosła w związku z czym podano imatynib w dawce 800 mg dziennie, mimo to od 190 dnia choroba postępowała. W związku z opornością na leczenie imatynibem podano hydroksymocznik i przeprowadzono transfuzję krwinek czerwonych. W 240 dniu pacjent przyjęty do szpitala ze względu na ogólne zmęczenie i anoreksję. Wkrótce po tym zmarł w wyniku wylewu podpajeczynówkowego.

Bezpieczeństwo: w 110 dniu pojawił się obrzęk i wysięk jako działanie niepożądane leczenia imatynibem – uzyskano poprawę po podaniu furosemidu.

Jentsch-Ullrich 2004

Cel: opis leczenia 64-letniej kobiety ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (M2 wg klasyfikacji FAB) imatynibem w dawce 600 mg dziennie.

Pacjent: 64-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (M2 wg klasyfikacji FAB).

Leczenie: Leczone dwoma kursami idarubicyny w dawce 12mg/m² dziennie i cytarabiną w dawce 200 mg/m² dziennie. Osiągnięto całkowitą odpowiedź hematologiczną po pierwszym kursie leczenia. Mimo to transkrypty mRNA BCR/ABL były nadal widoczne. Chemioterapię przerwano ze względu na ciężką infekcję płuc, niewydolność nerek, zaburzenia szpiku i dysplazję. Po 3 tygodniach od zakończenia chemioterapii podano imatynib w dawce 600 mg dziennie. 9 miesięcy po diagnozie rearanżacja BCR/ABL1 nie była wykrywalna. Pacjent osiągnął całkowitą remisję hematologiczną i molekularną po 4 miesiącach terapii, stan utrzymywał się po 15 miesiącach obserwacji.

Bezpieczeństwo: odnotowano łagodne działania niepożądane – nudności na początku leczenia

Wnioski autorów badania: leczenie imatynibem może poprawić wyniki leczenia ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Pfiladelphia, wymagane są kolejne badania na większej grupie pacjentów.

Schalk 2009

Cel: opis przypadku leczenia 64-letniej kobiety ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z obecnością BCR/ABL (AML M2 wg klasyfikacji FAB) imatynibem po zaprzestaniu chemioterapii (cytarabina i idarubicyna)

Pacjent: 64-letnia pacjentka ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z obecnością BCR/ABL (AML M2 wg klasyfikacji FAB).

Leczenie: osiągnięto całkowitą odpowiedź hematologiczną po 2 kursach leczenia cytarabiną i idarubicyną, jednak transkrypt mRNA BCR/ABL był wciąż obecny. Chemioterapia została wstrzymana ze względu na wystąpienie działań niepożądanych 3 i 4 stopnia: niewydolność nerek, dermataza alergiczna, aspergiloza płucna. Włączono leczenie imatynibem w dawce 600 mg dziennie, po osiągnięciu całkowitej remisji cytologicznej dawkę zredukowano do 400 mg dziennie (9 miesięcy po diagnozie). Stwierdzono całkowitą remisję molekularną po 36 miesiącach od diagnozy. 63 miesiące od diagnozy pacjent pozostaje w stanie remisji hematologicznej i molekularnej.

Wnioski autorów badania: z doświadczenia autorów wynika, że imatynib stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej może być wystarczający do uzyskania kompletnej remisji molekularnej i długoterminowego przeżycia.

Schittenhelm 2003

Pacjent: 64-letnia kobieta z 3 nawrotami ostrej białaczki szpikowej. Pierwsza diagnoza we wrześniu 1998 roku – AML M5 wg klasyfikacji FAB. 14 miesięcy później zdiagnozowano nawrót AML, 2 nawrót stwierdzono po kolejnych 6 miesiącach. W 2002 zdiagnozowano 3 nawrót choroby (AML z ekspresją c-kit).

Leczenie: Pierwsza całkowita remisja osiągnięta po leczeniu cytarabiną, daunubicyną i Valspodarem. Terapia konsolidacyjna obejmowała podanie cytarabiny, daunubicyny i valspodaru, mitoksantronu i etopozydu. Drugą remisję całkowitą po nawrocie AML uzyskano podając mitoksantron, etopozyd i cytarabinę. Terapia konsolidacyjną obejmowała podanie idarubicyny, etopozydu i cytarabiny. W leczeniu 2 nawrotu AML wprowadzono leczenie małymi dawkami melfalanu – leczenie było nieefektywne. Włączono leczenie gemtuzumabem i osiągnięto remisję całkowitą w czasie ok. jednego roku. Leczenie podtrzymujące obejmowało podawanie podskórne niskich dawek interleukiny-2. Po diagnozie 3 nawrotu choroby wprowadzono leczenie imatynibem w dawce 600 mg dziennie. W 33 dniu dawkę zredukowano do 400 mg dziennie ze względu na pancytopenię, a 3 dni później leczenie przerwano ze względu na zapalenie płuc oraz ciężkie zapalenie krtani i nagłośni. Ponowne badanie szpiku w 24 i 51 dniu od rozpoczęcia terapii imatynibem wykazało redukcję blastów do odpowiednio 19 i 0%, nie wykazano obecności komórek z ekspresją c-kit. Wyniki potwierdzono w badaniu w 80 dniu po rozpoczęciu terapii. Stwierdzono 4 całkowitą remisję. 15 tygodni po rozpoczęciu leczenia zaordynowano ponownie imatynib w dawce 100 mg dziennie (pacjent odmówił przyjmowania większych dawek) w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie.

Wnioski autorów badania: opis przypadku obrazuje, że możliwe jest uzyskanie całkowitej remisji u pacjentów z nawrotami AML z ekspresją c-kit. Długotrwała cytopenia pozostaje ważnym problemem w terapii imatynibem.

Sun 2012

Cel: opis przypadków skutecznego leczenia imatynibem 2 pacjentów: 46-letni mężczyzna (przypadek 1) i 19-letnia kobieta (przypadek 2) ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z ekspresją chromosomu Filadelfia (gen fuzyjny BCR/ABL1) M0 wg klasyfikacji FAB.

Pacjenci: 46-letni mężczyzna (przypadek 1) i 19-letnia kobieta (przypadek 2) ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z ekspresją chromosomu Filadelfia (gen fuzyjny BCR/ABL1) M0 wg klasyfikacji FAB.

Leczenie:

Przypadek 1: wprowadzono leczenie indukcyjne mitoksantronem i cytarabiną. W celu zwiększenia szans na uzyskanie całkowitej remisji podano dodatkowo winkrystynę i prednizon. W dniu 26 nie uzyskano remisji i wprowadzono leczenie imatynibem w dawce 400 mg dziennie przez 4 tygodnie i osiągnięto całkowitą odpowiedź hematologiczną. Ze względów finansowych pacjent odmówił wykonania przeszczepu szpiku. W związku z tym podawano imatynib w dawce 400 mg w 2-tygodniowym okresie między kolejnymi kursami chemioterapii, które obejmowały podanie daunorubicyny, cytarabiny, homoharringtoniny, aklacinomycyny i cytarabiny. Stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną, molekularną i cytogenetyczną. W czasie oczekiwania na możliwy przeszczep szpiku pacjent otrzymywał przez 4 tygodnie 400 mg imatynibu dziennie, stwierdzono nawrót i podano imatynib w dawce 600 mg dziennie i uzyskano po miesiącu całkowitą remisję hematologiczną. Pacjent przyjmował dalej imatynib w dawce 400 mg dziennie w oczekiwaniu na przeszczep. 3 miesiące po allogenicznym przeszczepie szpiku ponownie włączono imatynib w dawce 400 mg dziennie. Po 11 miesiącach po zdiagnozowaniu zapalenia płuc zaprzestano podawanie imatynibu. Pacjent zmarł w wyniku infekcji po 44 miesiącach po

postawieniu diagnozy zachowaniem w momencie śmierci pełnej remisji molekularnej, hematologicznej i cytogenetycznej.

Przypadek 2: pacjentka leczona standardową chemioterapią: daunubicyna i cytarabina – osiągnęła pełną remisję hematologiczną. Na kolejnym etapie podano wysoki dawki cytarabiny oraz terapię konsolidacyjną idarubicyną i cytarabiną. Poziom BCR/ABL wynosił 68% (97% w momencie diagnozy) więc włączono leczenie imatynibem w dawce 300 mg dziennie przez 14 dni. Wykazano całkowitą odpowiedź hematologiczną, molekularną (redukcja BCR/ABL1 do 0,4%) 8 miesięcy od diagnozy. 4 tygodnie przed przeszczepem podawano imatynib w dawce 400 mg dziennie. 9 miesięcy po diagnozie wykonani przeszczep szpiku. Uzyskano pełną odpowiedź hematologiczną, molekularną i cytogenetyczną. 74 dni po przeszczepie ponownie rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 300 mg dziennie i kontynuowano przez 15 miesięcy po przeszczepie. Zgodnie z ostatnim badaniem pacjent pozostał w całkowitej remisji do 48 miesiąca po diagnozie.

Wang 2011

Cel: opis mieszanego fenotypu w ostrej białaczce szpikowej AML i skuteczne leczenie imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią

Pacjent: 45-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową o mieszanym fenotypie.

Leczenie: pacjentka leczona wysokimi dawkami cytarabiny, indarubicyny i imatynibu w fazie konsolidacyjnej.

Po leczeniu pacjentka uzyskała całkowitą remisję kliniczną, cytogenetyczną i molekularną. Pacjent pozostawał w tym stanie 5 miesięcy po diagnozie. Wykonano przeszczep szpiku.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badań włączonych do raportu dla przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tabela 11. Podsumowanie wyników badań dla przewlekłej białaczki limfocytowej

badanie	Piccaluga 2007 (1)	Cortes 2003 (2)	Kindler 2004 (3)	Matutes 2011 (4)	Vedy 2010 (5)
P	36 pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją c-kit nieodpowiadających na standardową chemioterapię, wiek powyżej 18 lat, dowolna klasyfikacja wg FAB poza ostrą białaczką szpikową M3, chorobą oporną na leczenie lub nawrotem choroby, również pacjenci wcześniej nie leczeni na AML, u których nie można było zastosować tradycyjnej chemioterapii.	48 pacjentów cierpiących na <u>ostrą białaczkę szpikową</u> (n=10), zespół mielodysplastyczny (n=8), mielofibrozę (n=18), atypową przewlekłą białaczkę szpikową (n=7), przewlekłą białaczkę mielomonocytową (n=3) lub czerwienicę prawdziwą (n=2) z ekspresją c-KIT, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą chemioterapię oraz pacjenci w wieku 60 lat lub starsi, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ze względu na niemożliwość wprowadzenia takiego leczenia.	21 pacjentów, kobiety i mężczyźni w wieku 18 lat lub starsi z AML oporną na chemioterapię (pacjenci po 2 lub więcej cyklach chemioterapii) lub niemogący przyjmować chemioterapii ze względu na wiek powyżej 75 lat, wolni od chorób wątroby i nerek, ze stopniem sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group 2 lub mniej.	100 pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową o mieszanym fenotypie.	63-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z eozynofilią i rearanzacją FIP1L1-PDGFR, FLT3-ITD, mięsakiem szpikowym oraz naciekiem oponowym.
I	imatynib w dawce inicjującej 100 mg dziennie. W sytuacji, gdy nie obserwowano poważnych działań niepożądanych dawkę zwiększano co drugi dzień do 800 mg na dobę. Mediana dawki wyniosła 600 mg dziennie (przedział 200-800 mg dziennie).	imatynib w dawce 400 mg dziennie	imatyn b w dawce 600 mg dziennie (p.o.)	34 pacjentów leczono zgodnie ze schematem leczenia ostrej białaczki szpikowej z dodatkiem imatynibu, 1 pacjent otrzymywał imatynib w monoterapii.	Pacjent otrzymał chemioterapię. W związku z brakiem dawcy szpiku rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 100 mg dziennie.
C	nd				
O	U 1 z 36 pacjentów (3%) wykazano odpowiedź na leczenie, w korzyści kliniczne	Nie obserwowano odpowiedzi u żadnego pacjenta z ostrą białaczką szpikową. Mediana czasu przeżycia dla pacjentów z	U 2 pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną, u 1 pacjenta stwierdzono brak dowodów	U pacjenta leczonego imatynibem w monoterapii nie obserwowano odpowiedzi na leczenie.	3 tygodnie po rozpoczęciu leczenia nie obserwowano eozynofilii, osiągnięto

	<p>utrzymywały się przez ok. 4 miesiące (jeden pacjent z ekspresją PDGRB). Żaden w pozostałych 35 pacjentów (97%) nie odpowiedzieli na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3 miesiące (0,5-44+).</p> <p>Odpowiedź kliniczna: 0 Całkowita odpowiedź: 1 Poprawa hematologiczna: 35 Choroba stabilna: 1 Progresja choroby: 21 Zgon podczas leczenia: 6 Wykluczenie z badania ze względu na toksyczność: 7</p> <p>imatyn b nie jest efektywny w monoterapii AML z ekspresją c-kit</p>	<p>AML i MDS (n=18) wynosiła 15 tygodni.</p>	<p>białaczkowych, u 2 pacjentów stwierdzono niepełną odpowiedź na leczenie. Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 30 dni (28 i 38 dni dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, 138 dni dla pacjenta, u którego nie stwierdzono dowodów białaczkowych, 30 i 33 dni u pacjentów, u których stwierdzono niepełną odpowiedź na leczenie). Oszacowana mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 113 dni.</p>		<p>całkowitą remisję cytogenetyczną i morfologiczną.</p> <p>Nieoczekiwanie po 5 latach terapii imatyn bem w dawce 100 mg dziennie pacjent pozostaje w stanie całkowitej remisji morfologicznej, cytogenetycznej i molekularnej. Kariotyp komórek szp ku w normie.</p>
S	otwarte badanie II fazy	Opis przypadków	jednoośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, czas obserwacji październik 2001 – styczeń 2003	badanie retrospektywne	opis przypadku
badanie	<u>Kindler 2002 (6)</u>	<u>Advani 2010 (7)</u>	<u>Brandwein 2011 (8)</u>	<u>Chevallier 2009 (9)</u>	<u>Małagola 2005 (10)</u>
P	<p>64-letni mężczyzna, w lipcu 2000 roku zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny, w październiku 2001 roku zdiagnozowano wtórną ostrą białaczkę szp kową (podtyp M2).</p>	<p>Pacjenci z nawrotem ostrej białaczki szpikowej, 21 pacjentów, mediana wieku 47 lat (przedział 24-75), 48% mężczyzn.</p>	<p>33 pacjentów z dowolnym podtypem ostrej białaczki szp kowej (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej). Pacjenci leczeni wcześniej indukcyjnie daunubicyną i cytarabiną z wynikiem: białaczka oporna na leczenie lub nawrót po 2 latach.</p>	<p>15 pacjentów (9 mężczyzn i 6 kobiet), średnio wieku 61,2 lat (34-78 lat), zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa wg klasyfikacji FAB: AML-0 (n=2), AML-1 (n=8), AML-2 (n=3), AML-5 (n=1), AML-6 (n=1). Pacjenci w fazie pierwszego</p>	<p>36 pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją c-kit oporną na leczenie. 51% pacjentów z nawrotem choroby lub z AML oporną na leczenie, 49%</p>

				nawrotu AML (n=9), pacjenci w fazie drugiego nawrotu AML (n=3), AML oporna na leczenie (n=3).	z wcześniej nieleczoną AML.
I	Po dwóch cyklach chemioterapii nie odnotowano poprawy. Wprowadzono <u>leczenie</u> imatynibem w dawce 600 mg dziennie (p.o.), po 14 dniowej przerwie od ostatniego podania wysokiej dawki cytarabiny.	Leczenie indukcyjne: 2 pacjentów przyjmowało wcześniej etopozyd, mitoksantron i cytarabinę, 19 pacjentów leczono wcześniej cytarabiną i antracyklinami. Leczenie konsolidacyjne: allogeniczny przeszczep szp ku (n=1), cytabina+antracyklina (n=5), ciągly wlew cytarabiny (n=1), wysokie dawki cytarabiny (n=10), autologiczny przeszczep szp ku (n=3), nieznanne (n=1). Mediana czasu do nawrotu 439 dni (przedział 216-1100 dni). Wszyscy pacjenci mieli ostrą białaczkę szpikową de novo.	Imatynib w dawkach 200 mg (n=6), 300 mg (n=6) lub 400 mg (n=21) dziennie w skojarzeniu z mitoksantronem, etopozydem i cytarabiną.	Imatynib w dawce 600 mg dziennie przez miesiąc lub do czasu progresji choroby. W przypadku braku odpowiedzi dawka 800 mg dziennie przez dodatkowe 2 miesiące. Średni czas leczenia imatynibem – 70 dni. Podanie przez 1 miesiąc (n=4), podanie przez 2 miesiące (n=3), podanie przez 3 miesiące (n=8). Eskalacja dawki do 800 mg imatynibu dziennie u 11 pacjentów.	Imatynib podawany doustnie, mediana dawki 600 mg dziennie (przedział 200-700 mg dziennie), mediana czasu leczenia 31 dni (przedział 2-311+ dni).
C	nd				
O	5 tygodni po rozpoczęciu leczenia osiągnięto całkowitą remisję hematologiczną. Po 24 tygodniach od podania imatyn bu obserwowano nawrót (11% blastów w krwi obwodowej). Mimo zwiększenia dawki do 800 mg dziennie nie udało się powstrzymać postępu choroby.	12 pacjentów (57%) osiągnęło częściową lub całkowitą remisję. Pośród nich 4 pacjentów wymagało dodatkowej chemioterapii w związku z trwaniem choroby. 10 pacjentów (48%) przystąpiło do allogenicznego przeszczepu szp ku. Oboje pacjenci z mutacją FLT3 osiągnęły całkowitą remisję. Mediana przeżycia całkowitego 13,7 miesiąca przy medianie czasu obserwacji 18,4 miesiąca (przedział 14,9-23,6 miesiąca). Przyczyny zgonu (n=14): komplikacje związane z nawrotem ostrej białaczki szpikowej lub	Pośród 33 pacjentów leczonych 3 dawkami imatyn bu (200/300/400 mg dziennie) całkowitą odpowiedź obserwowano u 61% (n=20). Wśród nich nawrót choroby stwierdzono u 14 pacjentów, mediana czasu do nawrotu 6,8 miesięcy bez znaczącego wpływu wielkości dawki. 9 pacjentów poddano alogenicznemu przeszczepowi szp ku. Liczba zgonów n=25 (15/21 dla dawki imatyn bu 400 mg dziennie). Przyczyny zgonu: toksyczność (n=2), komplikacje związane z chorobą (n=19), komplikacji	Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Wczesna śmierć związana z progresją choroby u 7 pacjentów.	Stwierdzono zgon u 6 pacjentów (niewydolność wielonarządowa n=2, progresja choroby n=2, udar mózgu n=2), w okresie obserwacji zmarło 15 pacjentów (głównie w wyniku progresji choroby). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej lub częściowej remisji. Stwierdzono chorobę stabilną u 2 pacjentów i kontynuowali leczenie

		<p>opornością na leczenie (n=9), komplikacje związane z allogenicznym przeszczepem szpiku (n=5). 2 pacjentów kontynuowało leczenie imatynibem, remisja utrzymywała się przez 172+, 694+ dni. Jeden pacjent zmarł w wyniku infekcji (5%) i jego odpowiedź na leczenie nie była oceniana.</p>	<p>związanych z allogenicznym przeszczepem szpiku (n=4). Pośród 21 pacjentów leczonych dawką 400 mg dziennie całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 13 pacjentów (63%), brak odpowiedzi u 7 pacjentów i zgon u 1 pacjenta. Wśród 13 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie 80% (n=8) wykazywało standardowy kariotyp, a 33% (n=3) kariotyp niekorzystny (jako określenie ryzyka cytogenetycznego). Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wynosił 43% dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową oporną na leczenie (n=6/14) i 100% dla pacjentów z nawrotem AML (n=7/7). Mediana przeżycia całkowite w całej badanej grupie wynosiła 8,3 miesiąca (zakres 6,2-15,2 miesiąca) bez znaczących zmian w zależności od przyjmowanej dawki. Pośród 8 pacjentów, którzy przeżyli u 7 stwierdza się całkowitą odpowiedź na leczenie z medianą czasu obserwacji 18 miesięcy (przedział 10-51 miesięcy), 5 z nich poddano allogenicznemu przeszczepowi szpiku.</p>		<p>imatynibem (270 i 311 dni)</p>
S	opis przypadku	badanie I fazy	badanie I/II fazy	wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy.	opis przypadku
badanie	<u>Cho 2007 (11)</u>	<u>Cho 2012 (12)</u>	<u>Dai 2012 (13)</u>	<u>Ichikawa 2012 (14)</u>	<u>Jentsch-Ullrich 2004 (15)</u>
P	4 osoby poddane wcześniej chemioterapii. We	49-letnia kobieta 7 lat wcześniej leczona chemioterapią i radioterapią z powodu	31-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) M4eo	88-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną ostrą białaczką	64-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą

	wszystkich przypadkach przed podaniem pierwszej serii imatynibu wykazano całkowitą remisję hematologiczną.	gruczolaka endometrium. W chwili badania zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (AML) o mieszanym fenotypie i t(9;22)(q32;q11.2) z pozaszpikowym naciekiem białaczkowym.	(białaczka mielomonocytoza z eozynofilią w szpiku).	szpikową z ekspresją c-KIT.	białaczką szpikową (M2 wg klasyfikacji FAB).
I	imatynib	Chemioterapia indukcyjna idarubicyną i cytarabiną, następnie imatynib w dawce 400 mg dziennie w 29 dniu indukcji. Badanie szpiku w 32 dniu indukcji wykazało całkowitą remisję bez rearanżacji BCR/ABL1. W okresie 8-miesięcznej obserwacji pacjentka pozostawała w stanie stabilnej remisji molekularnej	imatynib w dawce 400 mg dziennie w przerwach między cyklami chemioterapii i po przeszczepie.	imatynib w dawce 600 mg dziennie	Leczono dwoma kursami idarubicyny w dawce 12mg/m ² dziennie i cytarabiną w dawce 200 mg/m ² dziennie. Chemioterapię przerwano ze względu na ciężką infekcję płuc, niewydolność nerek, zaburzenia szpiku i dysplazję. Po 3 tygodniach od zakończenia chemioterapii podano imatynib w dawce 600 mg dziennie.
C	nd				

<p>O</p>	<p>Po pierwszym cyklu leczenia imatynibem wszyscy pacjenci pozostali w stanie całkowitej remisji hematologicznej i zaobserwowano redukcje poziomu BCR/ABL. Po drugim cyklu leczenia imatynibem zaobserwowano u 2 pacjentów spadek BCR/ABL do poziomu uniemożliwiającego jego detekcję. W pozostałych 2 przypadkach obserwowano całkowitą remisję hematologiczną bez różnicy w poziomie BCR/ABL. Ostatecznie wszyscy pacjenci zostali poddani przeszczepowi szpiku i po 6, 6, 9 i 24 miesiącach pozostają przy życiu bez objawów białaczki.</p>		<p>Nieвозмоliwe był wykrycie CBFb/MYH11 ani CR/ABL1 na początku 3 cyklu chemioterapii (ok. 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia). Powiększona śledziona nie była wyczuwalna w badaniu palpacyjnym 5 miesięcy później. Imatynib był dobrze tolerowany jako leczenie podtrzymujące, pacjent pozostał w całkowitej remisji molekularnej w czasie ostatniej obserwacji (22 miesiące po diagnozie).</p>	<p>Pomimo, że wskaźnik blastów w krwi obwodowej pozostało niemalże bez zmian, ilość krwinek białych zmalała. Nie była konieczna transfuzja czerwonych krwinek, a w 28 dniu pacjent mógł opuścić szpital. W dniu 90 liczba krwinek białych wynosiła 500 µl z 28% blastów (stan początkowy 61.1 x 10⁴/ml z 29% blastów i 6.5% bazofili), hemoglobina i płytki stabilne, śledziona niewyczuwalna palpacyjnie. Od dnia 130 liczba białych krwinek stopniowo rosła w związku z czym podano imatynib w dawce 800 mg dziennie, mimo to od 190 dnia choroba postępowała. W związku z opornością na leczenie imatynibem podano hydroksymocznik i przeprowadzono transfuzję krwinek czerwonych. W 240 pacjent przyjęty do szpitala ze względu na ogólne zmęczenie i anoreksję. Wkrótce po tym zmarł w wyniku wylewu podpajęczynówkowego.</p>	<p>Pacjent osiągnął całkowitą remisję hematologiczną i molekularną po 4 miesiącach terapii, stan utrzymywał się po 15 miesiącach obserwacji. 9 miesięcy po diagnozie rearanżacja BCR/ABL1 nie była wykrywalna.</p>
<p>S</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Opis przypadku</p>
<p>badanie</p>	<p>Schalk 2009 (16)</p>	<p>Schittenhelm 2003 (17)</p>	<p>Sun 2012 (18)</p>	<p>Wang 2011 (19)</p>	
<p>P</p>	<p>64-letnia pacjentka ze zdiagnozowaną ostrą</p>	<p>64-letnia kobieta z 3 nawrotami ostrej białaczki szpikowej.</p>	<p>46-letni mężczyzna (przypadek 1) i 19-letnia kobieta (przypadek 2) ze</p>	<p>45-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową o mieszanym fenotypie.</p>	

	białaczką szpikową z obecnością BCR/ABL (AML M2 wg klasyfikacji FAB).		zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z ekspresją chromosomu Filadelfia (gen fuzyjny BCR/ABL1) M0 wg klasyfikacji FAB.	
I	Włączono leczenie imatynibem w dawce 600 mg dziennie, po osiągnięciu całkowitej remisji cytologiczną dawkę zredukowano do 400 mg dziennie (9 miesięcy po diagnozie).	W leczeniu 2 nawrotu AML wprowadzono leczenie małymi dawkami melfalanu – leczenie było nieefektywne. Włączono leczenie gemtuzumabem i osiągnięto remisję całkowitą w czasie ok. jednego roku. Leczenie podtrzymujące obejmowało podawanie niskich dawek interleukiny-2. Po diagnozie 3 nawrotu choroby wprowadzono leczenie imatynibem w dawce 600 mg dziennie. W 33 dni dawkę zredukowano do 400 mg dziennie ze względu na pancytopenię, a 3 dni później leczenie przerwano ze względu na zapalenie płuc oraz ciężkie zapalenie krtani i nagłośni	imatynib 400 mg dziennie (1 pacjent) i Imatyn b 400 mg dziennie (1 pacjent) i 300 mg dziennie (2 pacjent)	pacjentka leczona wysokimi dawkami cytarabiny, indarubicyny i imatynibu w fazie konsolidacyjnej.
C	nd			
O	Stwierdzono całkowitą remisję molekularną po 36 miesiącach od diagnozy. 63 miesiące od diagnozy pacjent pozostaje w stanie remisji hematologicznej i molekularnej.	Pierwsza diagnoza we wrześniu 1998 roku – AML M5 wg klasyfikacji FAB. 14 miesięcy później zdiagnozowano nawrót AML, 2 nawrót stwierdzono po kolejnych 6 miesiącach. W 2002 zdiagnozowano 3 nawrót choroby (AML z ekspresją c-kit). Ponowne badanie szpiku w 24 i 51 dniu od rozpoczęcia terapii imatynibem wykazało redukcję balastów do odpowiednio 19 i 0%, nie wykazano obecności komórek z ekspresją c-kit.	1 przypadek – brak konkretnych wyników badań 2 przypadek - wykazano całkowitą odpowiedź hematologiczną, molekularną (redukcja BCR/ABL1 do 0,4 %) 8 miesięcy od diagnozy. 4 tygodnie przed przeszczepem podawano imatyn b w dawce 400 mg dziennie. 9 miesięcy po diagnozie wykonani przeszczep szp ku. Uzyskano pełną odpowiedź hematologiczną, molekularną	Po leczeniu pacjentka uzyskała całkowitą remisję kliniczną, cytogenetyczną i molekularną. Pacjent pozostawał w tym stanie 5 miesięcy po diagnozie. Wykonano przeszczep szp ku.

		<p>Wyniki potwierdzono w badaniu w 80 dni po rozpoczęciu terapii. Stwierdzono 4 całkowitą remisję. 15 tygodni po rozpoczęciu leczenia zaordynowano ponownie imatynib w dawce 100 mg dziennie (pacjent odmówił przyjmowania większych dawek) w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>i cytogenetyczną. 74 dni po przeszczepie ponownie rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 300 mg dziennie i kontynuowano przez 15 miesięcy po przeszczepie. Zgodnie z ostatnim badaniem pacjent pozostał w całkowitej remisji do 48 miesiąca po diagnozie.</p>	
S	Opis przypadku	Opis przypadku	Opis przypadku	Opis przypadku

5.1.6. C92.2 Podostra białaczka szpikowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 4 publikacje będące opisami przypadków dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu. Postanowiono wszystkie włączyć do niniejszego opracowania:

- Breccia 2006 (opis 2 przypadków pacjentów z podostrą białaczką szpikową);
- Wittman 2004 (opis przypadku 2-letniej dziewczynki z podostrą białaczką szpikową i translokacją t(5;12)(q33;p13);
- Cortes 2002 (opis przypadków 48 pacjentów z: ostrą białaczką szpikową AML (n=10); chorobą proliferacyjną szpiku kostnego MDS (n=8); włóknieniem szpiku MF (n=18); podostrą białaczką szpikową aCML (n=7); przewlekłą białaczką szpikową CMML (n=3) i czerwienicą prawdziwą PV (n=2) leczonych imatynibem w dawce 400 mg/dzień);
- Trempat 2003 (opis jednego przypadku pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową (aCML) i translokacją t(4;22)(q12;q11) oraz fuzją BCR egzon 1 i PDGFRB egzon 13. Pacjent z objawami CML z progresywną transformacją w ALL komórek B).

Breccia 2006

1 przypadek

53-letnia kobieta ze splenomegalią (18 cm), swędzeniem, leukocytozą $36 \times 10^9/l$, liczbą monocytów poniżej $1 \times 10^9/l$, Hb 12 g/dl i prawidłowym mianem płytek krwi. Badanie szpiku kostnego wykazało obecność 14% blastów (CD34-; CD117+) i wieloliniową dyzplazję (II stopień dysplazji linii erytroidalnej i megakariocytowej; III stopień dysplazji linii granulocytowej). Badania cytogenetyczne i molekularne wykazały prawidłowy kariotyp oraz brak mutacji BCR-ABL, fuzji genów czy receptora PDGFB. Pacjentka rozpoczęła 8-miesięczną terapię hydroksymocznikiem (2 g/dzień). Po ok. pół roku wykonana biopsja szpiku kostnego ujawniła taką samą zawartość komórek blastów CD117+.

Rozpoczęto leczenie imatynibem (400 mg/dzień) w połączeniu z hydroksymocznikiem przy wartościach Hb 8,5 g/dl, mianem białych krwinek $12 \times 10^9/l$, płytek krwi $140 \times 10^9/l$ i splenomegalią (16 cm w obwodzie). Po 7 tygodniach terapii miano białych krwinek wzrosło do $17 \times 10^9/l$, bez wzrostu liczby blastów. Leukocytoza nadal się zwiększała, aż osiągnęła miano $46 \times 10^9/l$, kiedy to odstawiono imatynib ze względu na toksyczność (przybranie na wadze, obrzęk okolicy oczu, stopień III). Podczas terapii imatynibem wzrosła Hb uzyskując stabilną wartość 10,5 g/dl, zaobserwowano też powiększenie się śledziony (19-20 cm w obwodzie). Ponowne badanie szpiku kostnego ujawniło hiperplazję granulocytów, jednak bez dysplazji oraz dysplazję I stopnia linii erytroidalnej oraz megakariocytowej, analiza fenotypu wykazała obecność 2% komórek CD117+. Po pół roku terapii hydroksymocznikiem pacjentka zmarła wskutek komplikacji związanych z krwotokiem.

2 przypadek

65-letni mężczyzna z leukocytozą $50 \times 10^9/l$, liczbą monocytów poniżej $1 \times 10^9/l$ i umiarkowaną splenomegalią. Badanie szpiku kostnego wykazało trójliniową dysplazję (dysplazja II stopnia linii

granulocytów oraz stopnia III linii erytroidalnej oraz megakariocytowej), z 13% blastów (CD34-; CD117+, w analizie fenotypu). Badania kariotypu i molekularne nie wykazały fuzji genów BCR-ABL ani innych zaburzeń. Rozpoczęto terapię hydroksymocznikiem 1 g/dzień, wymagane były transfuzje.

Po ok. pół roku wykazano stabilną blastozę szpiku kostnego, po czym wdrożono terapię imatynibem (400 mg/dzień) z hydroksymocznikiem. Polepszyła się wartość Hb, miano białych krwinek wzrosło do $40 \times 10^9 / l$ po 4 tygodniach. Po 10 tygodniach wstrzymano terapię ze względu na arytmie. Wykonane w tym samym czasie badanie szpiku kostnego wykazało zmniejszenie się stopnia (do I) dysplazji linii erytroidalnej i megakariocytowej, ze znaczącą hiperplazją linii granulocytowej ale bez cech dysplazji. Analiza fenotypu wykazała 4% komórek CD117+. Pacjent jest w stabilnej kondycji.

Wittman 2004

Opis przypadku 2-letniej dziewczynki z podostrą białaczką szpikową i translokacją t(5;12)(q33;p13). 2-letnia dziewczynka z zastoinową niewydolnością serca i masywną splenomegalią, z leukocytozą (miano białych krwinek $209 \times 10^9 / l$), anemią (HCT=18%) i trombocytopenią ($14 \times 10^9 / l$). Badanie krwi obwodowej ujawniło obecność jądrzastych erytrocytów i innych zróżnicowanych komórek złożonych głównie z neutrofilii i prekursorów neutrofilii (od promielocytów do blastów). Stwierdzono eozynofilię (9%), ale relatywnie mało monocytów (5%). Leukocytowa fosfataza alkaliczna i hemoglobina płodowa były w normie. Wynik analizy in vitro wrażliwości czynnika pobudzającego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) prekursorów mieloidu był w normie. Inne badania ujawniły nadliczbowe komórki, ze zwiększeniem proporcji komórki szpiku: komórki erytroidalne i dysplazją granulocytów. Liczba blastów była prawidłowa. Badania cytogenetyczne ujawniły translokację t(5;12)(q33;p13). Badanie RT-PCR wykazało fuzję genów ETV6-PDGFRB. Badanie serca wykazało kardiomiopatię rozstrzeniową z regurgitacją zastawki mitralnej. Leczenie hydroksymocznikiem dało częściową odpowiedź po prawie 6 miesiącach. Po następnych kilku miesiącach, zwiększające się miano białych krwinek wymusiło zwiększenie dawki hydroksymocznika. Następnie włączono leczenie imatynibem w dawce 200 mg/dzień. W ciągu miesiąca uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, a w ciągu 4 miesięcy uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Badanie RT-PCR nadal wykrywało pozostałości choroby podstawowej. Choroba serca, która była uważana za skutek hipereozynofilii, ulegała poprawie w trakcie terapii hydroksymocznikiem, znacząco zaś poprawiła się w trakcie terapii imatynibem. Nie zanotowano znaczących efektów ubocznych.

Cortes 2002

Opis przypadków 48 pacjentów z: AML (n=10); MDS (n=8); MF (n=18); aCML (n=7); CMML (n=3) i PV (n=2) leczonych imatynibem w dawce 400 mg/dzień.

Materiał i metodyka

Pacjenci z AML lub wysokim ryzykiem MDS (np. oporną anemią z nadmiarem blastów, lub oporną anemią z nadmiarem blastów w fazie transformacji) zostali włączeni do badania, jeżeli wcześniej nie odpowiedzieli na chemioterapię (określoną jako niemożność uzyskania remisji choroby lub nawrót choroby po chemioterapii). Włączani byli także pacjenci w wieku ≥ 60 lat wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikowali się do włączenia indukcyjnej chemioterapii ze względu na inne choroby lub którzy odmówili

włączenia do leczenia chemioterapią indukcyjną. Pacjenci ci musieli także wykazać w przepływowej cytometrii szpiku kostnego obecność przynajmniej 10% mutacji receptora C-KIT (CD117).

Pacjenci z niskim ryzykiem MDS lub innymi rodzajami przewlekłej choroby układu wytwórczego szpiku (CMML, aCML MF, PV) byli włączani do badania niezależnie od wcześniejszej historii leczenia. Jako aCML rozumiano CML bez chromosomu Filadelfia lub bez fuzji genów BCR-ABL oraz związaną z dysplazją (C92.2). Wszyscy pacjenci niezależnie od diagnozy musieli także w badaniach uzyskać maksymalnie 2 pkt w skali ECOG, kreatyninę – 1,5 mg/dL lub mniej, poziom całkowitej bilirubiny 1,5 mg/dL lub mniej. Dotychczasowe leczenie, jakim byli poddawani pacjenci zostało przerwane. Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Pacjenci byli leczeni dzienną doustną dawką imatynibu 400 mg. Dawkowanie, podanie, wskazanie do przerywania terapii zostały zaczerpnięte z wytycznych leczenia imatynibem u pacjentów z CML z chromosomem Filadelfia. Wszyscy pacjenci przeszli badanie stanu ogólnego przed rozpoczęciem badania, mieli wykonaną morfologię krwi (w tym miano płytek krwi), badania biochemiczne krwi (całkowita zawartość białka, albumin, wapnia, fosforu, glukozy, kwasu moczowego, azotu, całkowitej bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej, i aminotransferazy alaninowej), aspirację szpiku kostnego oraz biopsję z analizą cytogenetyczną. Pacjenci w trakcie terapii imatynibem mieli powtarzane badania.

Analiza statystyczna

Prezentowane dane zostały przedstawione w formie median (Me) wraz z podanym zakresem, chyba, że wymagały innego przedstawienia. W celu oceny występowania pomiędzy grupami korelacji wykorzystano test Manna-Whitneya .

Wyniki

Badanie było przeprowadzone w okresie od czerwca do sierpnia 2001. Połowa badanych była w wieku 66 lat a połowa miała mniej niż 66 lat (Me=66; 23-83). Ilość pacjentów włączonych do badania wyniosła odpowiednio AML (n=10); MDS (n=8); MF (n=18); aCML (n=7); CMML (n=3) i PV (n=2); anemia oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów RARS (n=1); pierścieniowatych syderoblastów RARS (n=7).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów z badania.

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów z badania

Parametr	Liczba (Me)				
	AML/MDS	MF	aCML bez chromosomu Filadelfia	PV	CMML
Liczba (n)	18	18	7	2	3
Wiek (lata)	70 (23-83)	61 (28-77)	67 (48-73)	48,59	65 (56-67)
WBC ($10^9/l$)	2,4 (0,9-12,1)	12,25 (1,5-123,3)	10,2 (5,4-47,1)	9,3; 7,9	31,3 (10-59,8)
Płytki krwi ($10^9/l$)	48 (5-164)	340 (7-763)	144 (47-287)	654; 235	173 (60-230)
Hb (g/dL)	8,8 (6,7-11)	10,1 (7,8-13,3)	11,1 (9,5-11,9)	15,4; 14,6	9,6 (8,8-13,9)
Liczba osób ze splenomegalią	4	14	4	1	1
Wielkość śledziony (cm)	4 (1-10)	13 (4-25)	3 (1-10)	17	9

Liczba pacjentów wcześniej leczonych (%)	12 (67)	16 (89)	6 (86)	2 (100)	1 (33)
--	---------	---------	--------	---------	--------

AML i MDS

Z 18 pacjentów z AML i MDS (Me=70; 23-83) dwunastu (65%) nie odpowiedziało na dwa (Me=2; 1-4) wcześniejsze leczenia, włączając 6 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wysokie dawki cytozyny oraz terapii z arabinozydem. 6 pacjentów nie otrzymywało wcześniejszej terapii z powodu AML (n=6) lub MDS (n=3). Połowa z nich miała więcej niż 68 lat (Me=68; 87-83). Tylko 1 pacjent z RARS wykazywał ekspresję C-KIT w więcej niż 20% blastów, a 10 (56%) miało ekspresję C-KIT w więcej niż 80% blastów. Miano blastów było w połowie przypadków większe niż 18,5% (Me; 0-65), zaś 11 pacjentów miało blasty obecne w krwi obwodowej. Wśród pacjentów z MDS dwóch było zakwalifikowanych z RAEB I w nawiązaniu do kryteriów WHO (np. <5% blastów w krwi obwodowej; 5-9% w szpiku kostnym), a 5 było zdiagnozowanych z RAEB II (5-19% blastów w krwi obwodowej lub 10-19 % w szpiku). 8 pacjentów (44%) nie miało nieprawidłowości cytogenetycznych, u pozostałych 10 pacjentów (56%) zanotowano trisomię 8 (n=4), nieprawidłowości chromosomu 5 lub 7 (n=3), złożone nieprawidłowości (n=2) i duplikacje 1 (n=1).

Pacjenci otrzymywali terapię przez 60,5 dnia (Me; 20-174). Żaden z pacjentów nie otrzymał częściowej lub całkowitej odpowiedzi, mierzonej wg standardowych kryteriów. Nie odnotowano znaczących zmian w mianie białych krwinek przez cały okres terapii z wyjątkiem 2 pacjentów, których miano białych krwinek przynajmniej podwoiło się ($WBC=20 \times 10^9/l$). Miało to miejsce ponad okres 90 dni w obu przypadkach. Szczegółowe badanie miana blastów w czasie terapii nie potwierdziło żadnych znaczących zmian w czasie terapii w mianie blastów z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego zanotowano przemijające zmniejszenie miana blastów w szpiku kostnym do 3% (wzrosło ono po 3 tygodniach do 37%). U dwóch pacjentów zanotowano znaczący wzrost liczby płytek krwi z 67 do $108 \times 10^9/l$. Dwa pacjentów z MDS u których stwierdzono splenomegalię odnotowano znaczącą redukcję rozmiaru śledziony (z 10 cm poniżej linii żebra do niewykrywalnego oraz z 7 cm do 1 poniżej linii żebra). Wśród 6 wcześniej nieleczonych pacjentów, 1 otrzymał później chemioterapię i osiągnął całkowitą remisję w czasie 28 tygodni. Czas przeżycia 18 pacjentów a AML/MDS wyniósł 15 tygodni (Me).

Choroby mieloproliferacyjne (aCML, PV, CMML)

Włączono 30 pacjentów z różnymi chorobami proliferacyjnymi szpiku kostnego. U 25 (83%) pacjentów zmierzono poziom fuzji genów PDGF-AB i PDGF-BB i wykazano, że był on znacząco wyższy w porównaniu z normą.

MF

Leczono 18 pacjentów, połowa z nich była w wieku powyżej 62 lat (Me; 28-77). 16 pacjentów (89%) nie odpowiedziało na dwa (Me=2; 1-5) wcześniejsze leczenia, włączając talidomid (n=12), interferon alfa (n=4), etanercept (n=5) i inne leki (n=6). Początkowe miano białych krwinek było mniejsze niż $4 \times 10^9/l$ u dwóch pacjentów (11%) i większe niż $30 \times 10^9/l$ u 3 pacjentów (17%). 8 pacjentów (17%) miało Hb mniejszą niż 10 g/dL, a pięciu pacjentów (28%) wymagało transfuzji. 2 pacjentów otrzymało erytropoetynę. Miano płytek krwi było mniejsze niż $50 \times 10^9/l$ u 3 pacjentów (17%; jeden wymagał

transfuzji) i większe niż $500 \times 10^9 / l$ u 5 pacjentów (28%). 8 pacjentów (44%) miało nieprawidłowości cytogenetyczne. 14 miało splenomegalię na początku terapii (Me=13 cm, wystającą poza obręb ostatniego żebra; 4-22 cm), a jeden pacjent przeszedł splenektomię. 10-ciu z 14-tu pacjentów ze splenomegalią zmniejszyła się wielkości śledziony przynajmniej o 30% (Me; 30-100%). 4 osoby (29%) całkowicie pozbyły się splenomegalii.

Poprawę hematologiczną zanotowano w przypadku niektórych pacjentów: 3-ech – poprawa linii erytroidalnej; 2-óch – wzrost Hb o 1,8 i 2,1 g/dL (z 11,8 do 13,9 g/dL oraz z 11,6 do 13,4 g/dL). Dwóch z 3 pacjentów z mianem płytek krwi mniejszym niż $50 \times 10^9 / l$ na początku terapii uległo poprawie (1 osoba z $7 \times 10^9 / l$ do $63 \times 10^9 / l$ i druga z $40 \times 10^9 / l$ do $68 \times 10^9 / l$). Jeden pacjent, który rozpoczął terapię z mianem płytek krwi $104 \times 10^9 / l$, w trakcie terapii doświadczył ich wzrostu do $256 \times 10^9 / l$. Jeden pacjent miał znaczące podwyższenie miana neutrofilii z $0,12 \times 10^9 / l$ do $2,1 \times 10^9 / l$. Jeden pacjent miał znacząca poprawę wszystkich trzech linii – wymagał on redukcji dawki imatynibu do 300 mg/dzień ze względu na ból kości. Przeszedł też odpowiadać na terapię po 16 tygodniach jej trwania.

Dodatkowo, wszyscy 3 pacjenci którzy rozpoczęli terapię z mianem białych krwinek większym niż $10 \times 10^9 / l$ mieli znaczącą redukcję WBC ($\geq 25\%$):

- Z $193 \times 10^9 / l$ do $24 \times 10^9 / l$;
- Z $41 \times 10^9 / l$ do $29 \times 10^9 / l$;
- Z $35 \times 10^9 / l$ do $23 \times 10^9 / l$.

14 pacjentów nie kontynuowało terapii po 15 tygodniach (Me; 5-31: dwóch z powodu toksyczności, mimo że ciągle odpowiadali na terapię; dwunastu z powodu braku odpowiedzi lub braku poprawy hematologicznej).

Czterech pacjentów (22%) kontynuowało terapię. 13/18 pacjentów miało poprawę kliniczną i hematologiczną po zastosowanej terapii imatynibem.

aCML

Włączono 7 pacjentów z podostrą białaczką szpikową z medianą wieku 67 lat (48-73). 6 z nich otrzymywało wcześniejszą terapię hydroksymocznikiem (2 bez powodzenia przeszło terapię preparatem R115777), a jeden pacjent nie otrzymywał wcale wcześniejszej terapii.

Dwóch pacjentów miało wcześniejszy poziom Hb mniejszy niż 10 g/dL, a 5 miało WBC większe niż $10 \times 10^9 / l$. Cztery osoby miały splenomegalię (śledziona wystawała Me=3 cm (1-10 cm) poza brzeg żebra).

Jeden pacjent doświadczył znaczącej poprawy hematologicznej w poziomie Hb (z 9,5 do 13,7 g/dL). Nie było innych popraw stanu pacjentów pod tym względem. Trzem pacjentom zmniejszył się rozmiar śledziony wystającej poza brzeg żebra z 1, 2 i 4 cm do 0, 0 i 2 cm. Pacjenci otrzymywali terapię przez Me=14 tygodni (6-42).

PV

Leczono dwóch pacjentów: jeden był zdiagnozowany 15 lat wcześniej, otrzymywał imatynib i miał wykonywane 2-3 plebotomie/rok. Miał splenomegalię (17 cm) i hematokryt 44,8%. Przed rozpoczęciem

leczenia nie wymagał plebotomii. Terapia imatynibem została przerwana po 32 tygodniach ze względu na utrzymującą się splenomegalię, bez zmian wielkości śledziony

Drugi z pacjentów, zdiagnozowany na PV 8 lat wcześniej, wymagał plebotomii co 2-4 miesiące i nie miał splenomegalii, hematokryt 49,5%. Otrzymywał terapię imatynibem przez 63 tygodnie, wskutek czego wymagane było przeprowadzenie tylko jednej plebotomii po 9 miesiącach od leczenia (hematokryt 42,6%). Pacjent miał epizod krwawienia lub zakrzepowy podczas terapii.

CMML

Leczono 3 pacjentów z CMML, jeden z nich otrzymywał wcześniejsze leczenie preparatem R115777 i hydroksymocznikiem a dwóch nie otrzymywało wcześniejszego leczenia wcale. Dwoch pacjentów miało wg klasyfikacji WHO CMML 1 a jeden pacjent miał CMML 2. Dwoch miało WBC większe niż $12 \times 10^9 /l$. Żaden nie odpowiedział na leczenie. Jeden był w stabilnym stadium choroby przez 3 tygodnie, jeden nie odpowiedział po 4 tygodniach terapii (oprócz zmniejszenia rozmiaru śledziony z 9 do 5 cm), a jedna osoba miała szybką transformację blastów po 1 tygodniu terapii.

Toksyczność

Leczenie było dobrze tolerowane. Zmęczenie było najczęstszym objawem ubocznym (n=30 [63%]), jeden pacjent (n=1) doświadczył 3 stopnia toksyczności. Inne przypadki wystąpienia toksyczności (≥ 3 stopnia) obejmowały ból kości u 2 osób, zatrzymanie płynów (n=2), nudności (n=1) i objawy dyspeptyczne (n=1).

Trempat 2003

Opis jednego przypadku pacjenta z aCML i translokacją t (4;22)(q12;q11) oraz fuzją BCR egzon 1 i PDGFRB egzon 13. Pacjent z objawami CML z progresywną transformacją w ALL komórek B.

W 2002 r. u 47-letniego mężczyzny z ostrą niewydolnością wieńcową stwierdzono hiperleukocytozę ($32,3 \times 10^9 /l$) z 75% zawartością jądrzastych polimorficznych komórek, 2% eozynofili, 0% bazofili, 7% limfocytów, 13% monocytów, 3% metamielocytów i 3% mielocytów. Hb i miano płytek krwi było w granicach normy. Badanie przedmiotowe bez odchyień. Podejrzewano CML, jednakże ze względu na stopień ciężkości choroby serca, opóźnione zostało badanie krwi. Po miesiącu zanotowano nocne poty, gorączkę, zmęczenie, utratę masy ciała, bóle kości i z tego powodu pacjent był hospitalizowany. Badanie przedmiotowe ujawniło m.in. limfadenopatię i splenomegalię, badanie krwi – hiperleukocytozę $139 \times 10^9 /l$ z 25% zawartością jądrzastych polimorficznych komórek, 4% eozynofili, 0% bazofili, 3% limfocytów, 5% monocytów, 12% metamielocytów i 36% blastów, Hb w normie 139 g/l, płytki nieznacznie obniżone $429 \times 10^9 /l$. Aspiracja szpiku kostnego ukazała nadliczbowe komórki z 73% blastów, zdiagnozowane w dalszych badaniach jako prekursorzy komórek B. Zdiagnozowano ALL z chromosomem Filadelfia, jednak dalsze badania wskazały, że nie jest to chromosom Filadelfia, ale translokacja t(4;22)(q12;q11) w 95% komórek. Włączono chemioterapię (daunorubicyna, cyklofosfamid, kortykosteroidy, L-asparaginaza i metotreksat, zgodnie z wytycznymi LALA 2002. Kliniczną i hematologiczną odpowiedź zanotowano po 5 tygodniach. Przed planowaną intensyfikacją dawki, wykonano badanie krwi, które ujawniło hiperleukocytozę ($25 \times 10^9 /l$) z nadmiarem jądrzastych polimorficznych komórek, monocytozę, mielocytozę i metamielocytami, bez krążących w szpiku blastów.

Wykonana analiza cytogenetyczna wykazała nieprawidłowości 100% komórek. Zwiększone zostały dawki leków. Wykonane następnie badanie krwi wykazało hiperleukocytozę $34,2 \times 10^9 / l$ z 45% zawartością jądrzastych polimorficznych komórek, 2% eozynofili, 1% bazofili, 5% limfocytów, 19% mielocytów, 5% promielocytów. Kontynuowano chemioterapię (metotreksat, asparaginaza, kortkosteroidy). Kolejne badanie krwi wykazało hiperleukocytozę ($64,2 \times 10^9 / l$) z 45% jądrzastych polimorficznych komórek, 3% eozynofili, 0% bazofili, 5% limfocytów, 18% monocytów, 20% metamielocytów, 4% mielocytów, 5% promielocytów. Wykazano także fuzję BCR-PDGFR.

Włączono leczenie imatynibem 400 mg/dzień (bez dodatkowych leków) – po 6 tygodniach pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź hematologiczną. Aspiracja szpiku dała wyniki w normie. Imatynib był podawany dopóki pacjent nie zachorował na zapalenie opon mózgowych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie uwzględnionych w raporcie badań.

Tabela 13. Podsumowanie wyników badań dla podostrej białaczki szpikowej

badanie	Breccia 2006	Wittman 2004	Cortes 2002	Trempat 2003	
P	<p>53-letnia kobieta ze splenomegalią (18 cm), swędzeniem, leukocytozą $36 \times 10^9 / l$, liczbą monocytów poniżej $1 \times 10^9 / l$, Hb 12 g/dl i prawidłowym mianem płytek krwi.</p>	<p>65-letni mężczyzna z leukocytozą $50 \times 10^9 / l$, liczbą monocytów poniżej $1 \times 10^9 / l$ i umiarkowaną splenomegalią. Badanie szp ku kostnego wykazało trójliniową dysplazję (dysplazja II stopnia linii granulocytów oraz stopnia III linii erytroidalnej oraz megakariocytowej), z 13% blastów (CD34-, CD117+, w analizie fenotypu).</p>	<p>2-letnia dziewczynka z podostrą białaczką szpikową i translokacją t(5;12)(q33;p13).</p>	<p>Pacjenci z <u>AML</u> lub <u>wysokim ryzykiem MDS</u> (np. oporną anemią z nadmiarem blastów, lub oporną anemią z nadmiarem blastów w fazie transformacji) zostali włączeni do badania, jeżeli wcześniej nie odpowiedzieli na chemioterapię (określoną jako niemożność uzyskania remisji choroby lub nawrót choroby po chemioterapii). Włączani byli także pacjenci w wieku ≥ 60 lat wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikowali się do włączenia indukcyjnej chemioterapii ze względu na inne choroby lub którzy odmówili włączenia do leczenia chemioterapią indukcyjną. Pacjenci ci musieli także wykazać w przepływowej cytometrii szpiku kostnego obecność przynajmniej 10% mutacji receptora C-KIT (CD117).</p> <p>Pacjenci z <u>niskim ryzykiem MDS</u> lub <u>innymi rodzajami przewlekłej choroby układu wytwórczego szp ku (CMML, aCML MF, PV)</u> byli włączani do badania niezależnie od wcześniejszej historii leczenia. Jako aCML rozumiano CML bez chromosomu Filadelfia lub bez fuzji genów BCR-ABL oraz związaną z dysplazją (C92.2). Wszyscy pacjenci niezależnie od diagnozy musieli także w badaniach uzyskać maksymalnie 2 pkt w skali ECOG, kreatyninę – 1,5 mg/dL lub mniej, poziom całkowitej bilirubiny 1,5 mg/dL lub mniej. Dotychczasowe leczenie, jakim byli poddawani pacjenci zostało przerwane. Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.</p>	<p>Pacjent z przewlekłą białaczką szp kowa (aCML) i translokacją t(4;22)(q12;q11) oraz fuzją BCR egzon 1 i PDGFRB egzon 13. Pacjent z objawami CML z progresywną transformacją w ALL komórek B.</p>

<p>I</p>	<p>Pacjentka rozpoczęła 8-miesięczną terapię hydroksymocznikiem (2 g/dzień). Po ok. pół roku wykonana biopsja szpiku kostnego ujawniła taką samą zawartość komórek blastów CD117+.</p> <p>Rozpoczęto leczenie imatynibem (400 mg/dzień) w połączeniu z hydroksymocznikiem przy wartościach Hb 8,5 g/dl, mianem białych krwinek $12 \times 10^9 / l$, płytek krwi $140 \times 10^9 / l$ i splenomegalią (16 cm w obwodzie)</p>	<p>Imatynib (400 mg/dzień) z hydroksymocznikiem</p>	<p>Leczenie hydroksymocznikiem dało częściową odpowiedź po prawie 6 miesiącach. Po następnych kilku miesiącach, zwiększając się miano białych krwinek wymusiło zwiększenie dawki hydroksymocznika. Następnie włączono leczenie imatynibem w dawce 200 mg/dzień.</p>	<p>Pacjenci byli leczeni dzienną doustną dawką imatynibu 400 mg.</p>	<p>Imatynib 400 mg/dzień po wcześniejszej chemioterapii</p>
<p>C</p>					
<p>O</p>	<p>Po 7 tygodniach terapii miano białych krwinek wzrosło do $17 \times 10^9 / l$, bez wzrostu liczby blastów. Leukocytoza nadal się zwiększała, aż osiągnęła miano $46 \times 10^9 / l$, kiedy to odstawiono imatynib ze względu na</p>	<p>Polepszyła się wartość Hb, miano białych krwinek wzrosło do $40 \times 10^9 / l$ po 4 tygodniach. Po 10 tygodniach wstrzymano terapię ze względu na arytmie. Wykonane w tym samym czasie badanie szpiku kostnego wykazało zmniejszenie się stopnia (do I) dysplazji linii erytroidalnej i</p>	<p>W ciągu miesiąca uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, a w ciągu 4 miesięcy uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Badanie RT-PCR nadal wykrywało pozostałości choroby podstawowej. Choroba serca, która była uważana za skutek hipereozynofilii, ulegała poprawie w trakcie terapii hydroksymocznikiem, znacząco zaś</p>	<p><u>AML i MDS</u></p> <p>Pacjenci otrzymywali terapię przez 60,5 dnia (Me; 20-174). Żaden z pacjentów nie otrzymał częściowej lub całkowitej odpowiedzi, mierzonej wg standardowych kryteriów. Nie odnotowano znaczących zmian w mianie białych krwinek przez cały okres terapii z wyjątkiem 2 pacjentów, których miano białych krwinek przynajmniej podwoiło się ($WBC = 20 \times 10^9 / l$). Miało to miejsce ponad okres 90 dni w obu przypadkach. Szczegółowe badanie</p>	<p>Po 6 tygodniach pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź hematologiczną. Aspiracja szpiku dała wyniki w normie.</p>

	<p>toksyczność (przybranie na wadze, obrzęk okolicy oczu, stopień III).</p> <p>Podczas terapii imatynibem wzrosła Hb uzyskując stabilną wartość 10,5 g/dl, zaobserwowano też powiększenie się śledziony (19-20 cm w obwodzie). Ponowne badanie szp ku kostnego ujawniło hiperplazję granulocytów, jednak bez dysplazji oraz dysplazję I stopnia linii erytroidalnej oraz megakariocytowej, analiza fenotypu wykazała obecność 2% komórek CD117+. Po pół roku terapii hydroksymocznikiem pacjentka zmarła wskutek komplikacji związanych z krwotokiem.</p>	<p>megakariocytowej, ze znacząca hiperplazją linii granulocytowej ale bez cech dysplazji. Analiza fenotypu wykazała 4% komórek CD117+. Pacjent jest w stabilnej kondycji.</p>	<p>poprawiła się w trakcie terapii imatynibem. Nie zanotowano znaczących efektów ubocznych.</p>	<p>miana blastów w czasie terapii nie potwierdziło żadnych znaczących zmian w czasie terapii w mianie blastów z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego zanotowano przemijające zmniejszenie miana blastów w szpiku kostnym do 3% (wzrosło ono po 3 tygodniach do 37%). U dwóch pacjentów zanotowano znaczący wzrost liczby płytek krwi z 67 do $108 \times 10^9 /l$. Dwa pacjentów z MDS u których stwierdzono splenomegalię odnotowano znaczącą redukcję rozmiaru śledziony (z 10 cm poniżej linii żebra do niewykrywalnego oraz z 7 cm do 1 poniżej linii żebra). Wśród 6 wcześniej nieleczonych pacjentów, 1 otrzymał później chemioterapię i osiągnął całkowitą remisję w czasie 28 tygodni. Czas przeżycia 18 pacjentów a AML/MDS wyniósł 15 tygodni (Me).</p> <p><u>Choroby mieloproliferacyjne (aCML, PV, CMML)</u></p> <p><u>MF</u></p> <p>Leczono 18 pacjentów, początkowe miano białych krwinek było mniejsze niż $4 \times 10^9 /l$ u dwóch pacjentów (11%) i większe niż $30 \times 10^9 /l$ u 3 pacjentów (17%). 8 pacjentów (17%) miało Hb mniejszą niż 10 g/dL, a pięciu pacjentów (28%) wymagało transfuzji. 2 pacjentów otrzymało erytropoetynę. Miano płytek krwi było mniejsze niż $50 \times 10^9 /l$ u 3 pacjentów (17%; jeden wymagał transfuzji) i większe niż $500 \times 10^9 /l$ u 5 pacjentów (28%). 8 pacjentów (44%) miało nieprawidłowości cytogenetyczne. 14 miało splenomegalię na</p>	
--	---	---	---	--	--

				<p>początku terapii (Me=13 cm, wystającą poza obręb ostatniego żebra; 4-22 cm), a jeden pacjent przeszedł splenektomię. 10-ciu z 14-tu pacjentów ze splenomegalią zmniejszyła się wie kości śledziony przynajmniej o 30% (Me; 30-100%). 4 osoby (29%) całkowicie pozbyły się splenomegalii. Poprawę hematologiczną zanotowano w przypadku niektórych pacjentów: 3-ech – poprawa linii erytroidalnej; 2-óch – wzrost Hb o 1,8 i 2,1 g/dL (z 11,8 do 13,9 g/dL oraz z 11,6 do 13,4 g/dL). Dwóch z 3 pacjentów z mianem płytek krwi mniejszym niż $50 \times 10^9 / l$ na początku terapii uległo poprawie (1 osoba z $7 \times 10^9 / l$ do $63 \times 10^9 / l$ i druga z $40 \times 10^9 / l$ do $68 \times 10^9 / l$). Jeden pacjent, który rozpoczął terapię z mianem płytek krwi $104 \times 10^9 / l$, w trakcie terapii doświadczył ich wzrostu do $256 \times 10^9 / l$. jeden pacjent miał znaczące podwyższenie miana neutrofilii z $0,12 \times 10^9 / l$ do $2,1 \times 10^9 / l$. Jeden pacjent miał znacząca poprawek wszystkich trzech linii – wymagał on redukcji dawki imatynibu do 300 mg/dzień ze względu na ból kości. Przestał też odpowiadać na terapię po 16 tygodniach jej trwania. Dodatkowo, wszyscy 3 pacjenci którzy rozpoczęli terapię z mianem białych krwinek większym niż $10 \times 10^9 / l$ mieli znaczącą redukcję WBC ($\geq 25\%$):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z $193 \times 10^9 / l$ do $24 \times 10^9 / l$; • Z $41 \times 10^9 / l$ do $29 \times 10^9 / l$; 	
--	--	--	--	--	--

				<ul style="list-style-type: none">• Z 35×10^9 /l do 23×10^9 /l. <p>14 pacjentów nie kontynuowało terapii po 15 tygodniach (Me; 5-31: dwóch z powodu toksyczności, mimo że ciągle odpowiadali na terapię; dwunastu z powodu braku odpowiedzi lub braku poprawy hematologicznej. Czterech pacjentów (22%) kontynuowało terapię. 13/18 pacjentów miało poprawę kliniczną i hematologiczną po zastosowanej terapii imatyn bem.</p> <p><u>aCML</u></p> <p>Jeden pacjent doświadczył znaczącej poprawy hematologicznej w poziomie Hb (z 9,5 do 13,7 g/dL). Nie było innych popraw stanu pacjentów pod tym względem. Trzem pacjentom zmniejszył się rozmiar śledziony wystającej poza brzeg żebra z 1, 2 i 4 cm do 0, 0 i 2 cm. Pacjenci otrzymywali terapię przez Me=14 tygodni (6-42).</p> <p><u>PV</u></p> <p>Terapia imatyn bem została przerwana po 32 tygodniach ze względu na utrzymującą się splenomegalię, bez zmian wielkości śledziony. Drugi z pacjentów, zdiagnozowany na PV 8 lat wcześniej, wymagał plebotomii co 2-4 miesiące i nie miał splenomegalii, hematokryt 49,5%. Otrzymywał terapię imatynibem przez 63 tygodnie, wskutek czego wymagane było przeprowadzenie tyko jednej plebotomii po 9 miesiącach od leczenia (hematokryt 42,6%). Pacjent miał epizod krwawienia lub zakrzepoway podczas terapii.</p> <p><u>CMML</u></p>	
--	--	--	--	---	--

				Leczono 3 pacjentów z CMML, żaden nie odpowiedział na leczenie. Jeden był w stabilnym stadium choroby przez 3 tygodnie, jeden nie odpowiedział po 4 tygodniach terapii (oprócz zmniejszenia rozmiaru śledziony z 9 do 5 cm), a jedna osoba miała szybką transformację blastów po 1 tygodniu terapii.	
S	Opis przypadku	Opis przypadku	Opis przypadków	Opis przypadku	

5.1.7. C92.7 Inna białaczka szpikowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

5.1.8. C94.0 Inne białaczki określonego rodzaju

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 3 publikacje dotyczące wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu:

- Craig 2008 (opis przypadku 55-letniej kobiety z dysplazją megakariocytową i erytroidalną ze zwiększoną liczbą erytroblastów (50%) i mieloblastów (10%) – erytrolaukemią);
- Pompetti 2007 (opis przypadku 52-letniej kobiety z ostrą białaczką szpikową podtyp M6-FAB);
- Mital 2011 (opis przypadku 56-letniej pacjentki ze zdiagnozowaną białaczką z komórek tucznych i mutacją w genie dla KIT w egzonie 9 leczonej imatynibem w dawce 400 mg dziennie).

Mital 2011

Cel: opis przypadku 56-letniej pacjentki ze zdiagnozowaną białaczką z komórek tucznych i mutacją w genie dla KIT w egzonie 9 leczonej imatynibem w dawce 400 mg dziennie

Pacjent: 56-letnia kobieta, w pierwszym roku życia zdiagnozowana pokrzywka barwnikowa, od dzieciństwa leczona lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami. Zdiagnozowana białaczka z komórek tucznych. Początkowo leczona kładrybiną w dawce 0,12 mg/kg przez 5 kolejnych dni z uwzględnieniem 28-dniowych interwałów. Podano 3 kursy leczenia bez widocznych rezultatów pod postacią zmniejszenia śledziony i zwiększenia liczny krwinek. W związku z mutacją w genie dla KIT w egzonie 9 wprowadzono do leczenia imatynib.

Leczenie: imatynib w dawce 400 mg dziennie

Wyniki leczenia: powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym przed leczeniem imatynibem 13 cm poniżej żeber → po 6 miesiącach leczenia: niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym → po 18 miesiącach leczenia: niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym; wielkość śledziony w badaniu ultrasonograficznym przed leczeniem imatynibem 23 cm → po 6 miesiącach leczenia 11 cm → po 18 miesiącach leczenia 11 cm; stopień nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne przed leczeniem imatynibem 40% → po 6 miesiącach leczenia 4% → po 18 miesiącach leczenia 4%; ilość tryptazy w surowicy przed leczeniem imatynibem [ng/ml] 166 → po 6 miesiącach leczenia 25 → po 18 miesiącach leczenia 17.7; poziom hemoglobiny [g/dl] przed leczeniem imatynibem 11,0 → po 6 miesiącach leczenia 13,3 → po 18 miesiącach leczenia 12,9; ilość krwinek białych przed leczeniem imatynibem [$\times 10^9/l$] 1,11 → po 6 miesiącach leczenia 3,3 → po 18 miesiącach leczenia 3,0; ilość płytek krwi [$\times 10^9/l$] przed leczeniem imatynibem 50 → po 6 miesiącach leczenia 69 → po 18 miesiącach leczenia 75.

Pompetti 2007

52-letnia kobieta przyjęta do szpitala z powodu skórniego krwawienia. Testy laboratoryjne wykazały trombocytopenię (płytki krwi $16 \times 10^9/l$), anemię (Hb 11 g/dl) i leukocytozę ($35 \times 10^9/l$). Aspiracja szpiku kostnego wykazała 50–60% erytroblastów i populację komórek nieerytroidalnych składającą się w 70% z mieloidalnych blastów. Badania immunohistochemiczne szpiku kostnego wykazały obecność blastów CD20–, CD79a–, PAX5–, CD68(KP1)+, MPO+, (PGM1)–, MLF1–, CD34+. Określono immunofenotyp: CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, GlycoA+, MPO+, HLA-DR+. Objawy kliniczne i przeprowadzone testy laboratoryjne wykazały ostrą białaczkę szpikową podtyp M6-FAB (erytrolaukemię). Pacjentka otrzymała intensywną chemioterapię indukcyjną w nawiązaniu do protokołu GIMEMA LAM99 składającą się z:

- daunorubicyny 50 mg/m²/dzień, dzień 1–3–5,
- etopozydu 100 mg/m²/dzień, dzień 1-2-3-4-5,
- arabinozydu cytozyny (Ara-C) 100 mg/m²/dzień od dnia 1 do 10,

osiągając pełną hematologiczną remisję po I cyklu.

Terapia konsolidacyjna składająca się z:

- daunorubicyny 50 mg/m²/dzień od dnia 4 do 6,
- arabinozydu cytozyny (Ara-C) 1000 mg/m²/dzień od dnia 1 do 6.

Po II cyklu pacjentka prezentowała objawy hiperpyreksji a analiza PCR krwi obwodowej i test BAL były pozytywne dla specyficznej reakcji prątka gruźlicy (*M.tuberculosis*). Pacjentka otrzymała izoniazyd, pyrazinamid, ryfampicyne oraz etambutol. W związku z nawrotem choroby leczenie przeciwgruźlicze zostało zawieszono i podjęta została decyzja o leczeniu imatynibem w dawce 600 mg/dobę. W ciągu 4 miesięcy pacjentka osiągnęła kliniczną i molekularną remisję.

Podsumowanie:

W podanym przypadku osiągnięcie remisji erytrolaukemii osiągnięte poprzez podanie 600 mg/dzień imatynibu może być długotrwałe przez okres dłuższy niż 4 lata.

Craig 2008

55-letnia kobieta z historią łatwego tworzenia się siniaków w wywiadzie, z anemią (Hb 107 g/l) i trombocytopenią (miano płytek krwi $66 \cdot 10^9/l$), z mianem białych krwinek ($26 \cdot 10^9/l$). Rozmaz krwi wykazał zmiany leukoertytoblastyczne (neutropenię ze zwiększoną liczbą blastów 10%). Nie stwierdzono bazofilii a śledziona była tkliwa podczas badania palpacyjnego. Badanie szpiku kostnego wykazało dysplazję megakariocytową i erytroidalną ze zwiększoną liczbą erytroblastów (50%) i mieloblastów (10%), sugerując erytrolaukemię. Zastosowano terapię indukcyjną DAT 3+10 (daunorubicyna 50 mg/m² w powolnym wlewie dożylnym w dzień 1, 3i 5; cytarabina 100 mg/m² w 12-godzinny wlewie dożylnym w dni 1-10; 6-tioguanina 100 mg/m² w 12-godzinnej doustnej dawce w dniu 1-10). Remisję morfologiczną osiągnięto po 21 dniu ale badania ujawniły nieprawidłowości cytogenetyczne w 3% metafaz. Po II chemioterapii indukcyjnej z DAT 3+8 (te same dawki leków co poprzednio, z tym, że cytarabina i tioguanina były podawane na 8 dzień), badanie szpiku kostnego wykazało nawrót choroby pod

względem morfologicznym i cytogenetycznym wraz ze zwiększonym rozmiarem komórek-klonów w 16/30 (53%) metafaz.

Włączono leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień. Było ono dobrze tolerowane. Wykonane po 6 tygodniach terapii badanie szpiku kostnego wykazało remisję pod względem morfologicznym z redukcją klonów (do 30%). Komórki-klony nie były więcej wykrywalne w szpiku kostnym po 14 miesiącach leczenia imatynibem, co zostało potwierdzone w interfazie.

Lekka pancytopenia (znacząca klinicznie) związana z terapią imatynibem była na stałym poziomie. Badanie szpiku kostnego wykonane po 33 miesiącach wykazało ponowne pojawienie się klonów (5%), które wzrosło 12% po 40 miesiącach. Dodatkowe badania wykazały istnienie mutacji powodującej oporność na imatynib. Przerwano terapię imatynibem i zastąpiono ją dasatynibem w dawce 70 mg/2xdzień.

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dotyczące badań włączonych do raportu dla podostrej białaczki szpikowej.

Tabela 14. Podsumowanie wyników badań dla podostrej białaczki szpikowej

badanie	Mital 2011	Pompetti 2007	Craig 2008
P	56-letnia kobieta, w pierwszym roku życia zdiagnozowana pokrzywka barwn kowa, od dzieciństwa leczona lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami. Zdiagnozowana białaczka z komórek tucznych.	52-letnia kobieta z ostrą białaczką szpikową podtyp M6-FAB (erytrolaukemią).	55-letnia kobieta z dysplazją megakariocytową i erytroidalną ze zwiększoną liczbą erytroblastów (50%) i mieloblastów (10%) – erytrolaukemia.
I	Początkowo leczona kładrybiną w dawce 0,12 mg/kg przez 5 kolejnych dni z uwzględnieniem 28-dniowych interwałów. Podano 3 kursy leczenia bez widocznych rezultatów pod postacią zmniejszenia śledziony i zwiększenia liczby krwinek. W związku z mutacją w genie dla KIT w egzonie 9 wprowadzono do leczenia imatynib.	Pacjentka otrzymała intensywną chemioterapię indukcyjną w nawiązaniu do protokołu GIMEMA LAM99 składającą się z: <ul style="list-style-type: none"> • daunorubicyny 50 mg/m²/dzień, dzień 1–3–5, • etopozynu 100 mg/m²/dzień, dzień 1-2-3-4-5, • arabinozydu cytozyny (Ara-C) 100 mg/m²/dzień od dnia 1 do 10, osiągając pełną hematologiczną remisję po I cyklu. Terapia konsolidacyjna składająca się z: <ul style="list-style-type: none"> • daunorubicyny 50 mg/m²/dzień od dnia 4 do 6, • arabinozydu cytozyny (Ara-C) 1000 mg/m²/dzień od dnia 1 do 6. Po II cyklu pacjentka prezentowała objawy hiperpyreksji a analiza PCR krwi obwodowej i test BAL były pozytywne dla specyficznej reakcji prątka gruźlicy (M.Tuberculosis). Pacjentka otrzymała izoniazyd, pyrazinamid, ryfampicyne oraz etambutol. W związku z nawrotem choroby leczenie przeciwgruźlicze zostało zawieszono i podjęta została decyzja o leczeniu imatynibem w dawce 600 mg/dobę. W ciągu 4 miesięcy pacjentka osiągnęła kliniczną i molekularną remisję.	Zastosowano terapię indukcyjną DAT 3+10 (daunorubicyna 50 mg/m ² w powolnym wlewie dożylnym w dzień 1, 3i 5; cytarabina 100 mg/m ² w 12-godzinnym wlewie dożylnym w dni 1-10; 6-tioguanina 100 mg/m ² w 12-godzinnej doustnej dawce w dni 1-10). Remisję morfologiczną osiągnięto po 21 dniu alebadania ujawniły nieprawidłowości cytogenetyczne w 3% metafaz. Po II chemioterapii indukcyjnej z DAT 3+8 (te same dawki leków co poprzednio, z tym, że cytarabina i tioguanina były podawane na 8 dzień), badanie szp ku kostnego wykazało nawrót choroby pod względem morfologicznym i cytogenetycznym wraz ze zwiększonym rozmiarem komórek-klonów w 16/30 (53%) metafaz. Włączono leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień. Było ono dobrze tolerowane.
C			
O	powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym przed leczeniem imatynibem 13 cm poniżej żeber → po 6 miesiącach leczenia: niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym → po 18 miesiącach leczenia: niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym; wie kość śledziony w badaniu ultrasonograficznym przed leczeniem imatynibem 23 cm → po 6 miesiącach leczenia 11 cm → po 18	W ciągu 4 miesięcy pacjentka osiągnęła kliniczną i molekularną remisję.	Lekka pancytopenia (znacząca klinicznie) związana z terapią imatynibem była na stałym poziomie. Badanie szp ku kostnego wykonane po 33 miesiącach wykazało ponowne pojawienie się klonów (5%), które wzrosło 12% po 40 miesiącach. Dodatkowe badania wykazały istnienie mutacji powodującej oporność na imatynib. Przerwano terapię imatynibem i zastąpiono ją

	<p>miesiącach leczenia 11 cm; stopień nacieczenia szp ku kostnego przez komórki tuczne przed leczeniem imatyn bem 40% → po 6 miesiącach leczenia 4% → po 18 miesiącach leczenia 4%; ilość tryptazy w surowicy przed leczeniem imatynibem [ng/ml] 166 → po 6 miesiącach leczenia 25 → po 18 miesiącach leczenia 17.7; poziom hemoglobiny [g/dl] przed leczeniem imatyn bem 11,0 → po 6 miesiącach leczenia 13,3 → po 18 miesiącach leczenia 12,9; ilość krwinek białych przed leczeniem imatynibem [$\times 10^9/l$] 1,11 → po 6 miesiącach leczenia 3,3 → po 18 miesiącach leczenia 3,0; ilość płytek krwi [$\times 10^9$] przed leczeniem imatynibem 50 → po 6 miesiącach leczenia 69 → po 18 miesiącach leczenia 75.</p>		<p>dasatynibem w dawce 70 mg/2xdzień.</p>
S	Opis przypadku	Opis przypadku	Opis przypadku

5.1.9. C94.7 Inna określona białaczka

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) nie odnaleziono publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniających kryterium włączenia do niniejszego raportu.

5.1.10. C96.2 Guzy złośliwe z komórek tłuszcznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 6 publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, z czego po analizie pełnych tekstów 3 nie spełniały kryterium włączenia do raportu:

- Ryan 2013 (dostępny był tylko abstrakt, badanie nie przedstawiało żadnych konkretnych wyników);
- Musto 2004 (praca pogładowa);
- Bautista-Quach 2013 (opis przypadku 2-letniego chłopca z mięsakiem komórek tłuszcznych prawego ucha, ale bez zmian w szpiku kostnym i krwi obwodowej).

Ostatecznie postanowiono włączyć 3 badania do niniejszego opracowania:

- Dalal 2007 (opis przypadku 45-letniego mężczyzny z agresywną mastocytozą systemową);
- Ma 2011 (opis przypadku 39-letniej kobiety z mięsakiem komórek tłuszcznych macicy, ze zmianami w szpiku kostnym);
- Pagano 2008 (badanie retrospektywne, kwestionariuszowe, wielośrodkowe, opisujące leczonych w latach 1995-2006 w na oddziałach hematologicznych szpitali we Włoszech 24 pacjentów: 12 osób (50%) ze złośliwą mastocytozą ASM, 8 (33%) z białaczką komórek tłuszcznych (MCL), 4 (17%) z mastocytozą systemową (SM) z współistniejącymi nieprawidłowościami linii hematopoetycznej, z zajęciem wątroby i śledziony).

Dalal 2007

Opis przypadku: 45-letni mężczyzna rasy kaukaskiej z 3-letnią historią objawów takich jak zmęczenie, pokrzywka i dermatografizm, bez hepatosplenomegalii. Pół roku wcześniej wystąpiły bóle brzucha i biegunki. Mężczyzna otrzymał inhibitory pompy protonowej, po czym nastąpiło polepszenie jego stanu. W ciągu roku stracił 25 funtów (ok. 12 kg) masy ciała. Badanie przedmiotowe ujawniło hepatosplenomegalię, potwierdzoną w badaniu CT. Wystąpiła też limfadenopatia. Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego bez odchyłań. W badaniu krwi zanotowano Hb 10,8 g/dL, MCV 75,7 fL, miano leukocytów 6500/ml, eozynofilię 1100/ml, badania wątroby w normie, białka krwi w normie.

Badanie szpiku kostnego ujawniło nadliczbowe komórki z eozynofilią i nieprawidłowe morfologicznie, nowotworowe komórki tłuszczne. Badania immunochemiczne na przeciwciała anty-CD117 dały pozytywny wynik. Zdiagnozowano agresywną mastocytozę systemową (ASM). Badania cytogenetyczne wykazały kariotyp 46,XY,t(4;5)(q21.3;q33)/46,XY bez fuzji genów FIP1L1-PDGFRa ale z rearanżacją PDGFRb w badaniu FISH.

Pacjent początkowo leczony interferonem alfa i prednizonem z kliniczną i morfologiczną odpowiedzią na leczenie. Włączono 4-miesięczny cykl leczenia 20-chloro-deoksuadenozyną

Bez dowodów morfologicznej i klinicznej poprawy, choć z częściową poprawą w analizie chromosomowej (5/20 komórek z nieprawidłowościami cytogenetycznymi).

Pacjent leczony ostatecznie imatynibem w dawce 100 mg/dzień – z widoczną poprawą (nie opisano jednak jaką konkretnie) i bez hepatosplenomegalii. Powtórzone badanie szpiku wykazało znaczące zmniejszenie liczby komórek nowotworowych. Testy cytogenetyczne wykazały, że tylko 1 na 25 cykli metafazalnych przejawia nieprawidłowości przebiegu

Ma 2011

Opis przypadku 39-letniej kobiety z mięsakiem komórek tłuszczowych macicy. Zastosowano terapię złożoną z DOAP lub QOAP (60 mg daunomycyny d1-3 lub 10 mg mitoksantronu d1-3, 200 mg cytarabiny d1-7, 2 mg winkrystymy d1 i 10 mg deksametazonu d1-7). W czasie I dnia podano dożylnie 100 mg cytarabiny. Nie zanotowano żadnych efektów ubocznych, ani poprawy po 10 cyklach. Następnie pacjentka przeszła na leczenie tradycyjną medycyną chińską. Po ponad pół roku ponownie hospitalizowana z powodu kacheksji i rozdęcia brzucha. Badania krwi wykazały miano WBC $11,94 \times 10^9 / l$ z 52% eozynofili, Hb 87 g/l, płytki 347×10^9 . Z powodu braku skuteczności rutynowej chemioterapii zastosowano leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień. Procentowa liczba eozynofili spadła z 12% i 5,6% po, odpowiednio, 1 tygodniu i 1 miesiącu terapii. Obwód brzucha i rozdęcie zmniejszyły się, poprawił apetyt i stan ogólny. Po 9 miesiącach terapii imatynibem miano WBC i stan szpiku kostnego powróciły do normy, zaś badanie CT brzucha nie ujawniło żadnych nieprawidłowości z wyjątkiem obecności płynu w zatoce Douglasa.

Pagano 2008

Badanie retrospektywne, kwestionariuszowe, wieloośrodkowe, opisujące leczonych w latach 1995-2006 w na oddziałach hematologicznych szpitali we Włoszech 24 pacjentów: 12 osób (50%) z ASM, 8 (33%) z MCL, 4 (17%) z SM z współistniejącymi nieprawidłowościami linii hematopoetycznej, z zajęciem wątroby i śledziony.

Metodyka

Do wszystkich 18 ośrodków uczestniczących w badaniu rozesłano kwestionariusze zawierające pytania dotyczące m.in.: daty diagnozy i liczby lat obserwacji pacjenta, danych demograficznych (rasa, wiek, płeć), objawów klinicznych (w tym wyników badań morfologicznych i biochemicznych krwi obwodowej, wyników biopsji i aspiracji szpiku kostnego, z oceną nietypowych komórek tłuszczowych, badania immunofenotypowego z przepływową cytometrią dotyczącego nowotworowych komórek tłuszczowych, wykonanego głównie pod kątem odnalezienia antygenów CD2, CD25, CD117/KIT, CD68, analizy cytogenetycznej, analizy molekularnej na obecność innych mutacji, innych badań dodatkowych). Próbkę krwi obwodowej i ze szpiku kostnego zebrane od 16 pacjentów były przekazywane do jednego ośrodka i badane pod kątem mutacji C-KIT. W każdym przypadku poddawano ocenie dane dotyczące zastosowanych terapii, w tym w szczególności otrzymywanego leczenia pierwszoliniowego; zmian drugo- i trzecioliniowych; osiągnięcia całkowitej odpowiedzi; czasu przeżycia; ewentualnych przyczyn śmierci.

Wyniki

Do badania włączono 24 pacjentów: 12 osób (50%) ze złośliwą mastocytą ASM, 8 (33%) z MCL, 4 (17%) z SM z współistniejącymi nieprawidłowościami linii hematopoetycznej, z zajęciem wątroby i śledziony, w tym 1 z ostrą białaczką szpikową, 1 znaczną trombocytopenią, i 2 z chłoniakiem komórek B. Mediana wieku badanych wyniosła 59 lat (36-75), ze współczynnikiem maskulinizacji 1,18 (13/11). Głównym, pozaszpikowym organem zajęтым przez zmiany chorobowe była wątroba (u 12 osób – 50%) i śledziona (u 11 osób – 46%).

Leczenie było zróżnicowane i niektórzy pacjenci otrzymywali różne linie terapii, w zależności od niepowodzeń wcześniejszego leczenia. Leczenie nie było ściśle związane z poszczególnymi odmianami choroby, dlatego nie można wyróżnić określonego schematu terapeutycznego. Imatynib w dawce 400 mg/dzień był stosowany u 17 osób, interferon alfa (3x/tydzień s.c. u 8 osób), 2CdA (0,14 mg/kg) u 3 osób. 2 pacjentów otrzymywało terapię steroidową, dwóch przeszło allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, zaś 1 osoba – radioterapię. Podejście terapeutyczne i wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 15. Rezultaty różnego podejścia terapeutycznego i wyniki leczenia

Terapia	Liczba pacjentów	Wyniki leczenia pierwszoliniowego	Wyniki leczenia drugoliniowego	Wyniki leczenia trzecioliniowego
Imatynib (400 mg/dzień)	17	12	4	1
		4 częściowa odpowiedź, 8 brak odpowiedzi	4 brak odpowiedzi	1 całkowita odpowiedź
Konwencjonalne leczenie*	8	3	3	2
		1 częściowa odpowiedź; 2 brak odpowiedzi	1 całkowita odpowiedź; 2 bez odpowiedzi	1 częściowa odpowiedź; 1 brak odpowiedzi
interferon alfa (3MU/dzień x 3/tydzień)	8	6	1	1
		2 całkowite odpowiedzi; 1 częściowa odpowiedź; 3 brak odpowiedzi	1 brak odpowiedzi	1 brak odpowiedzi
2CdA (0,14 mg/kg)	3	1	1	1
		1 całkowita odpowiedź	1 całkowita odpowiedź	1 całkowita odpowiedź
Przeszczep allogeniczny szpiku kostnego	2	0	1	1
			1 częściowa odpowiedź	1 częściowa odpowiedź
Steroidy	2	2	0	0
		2 brak odpowiedzi		
Radioterapia	1	2	0	0
		1 częściowa odpowiedź		
*Konwencjonalne leczenie: 3 pacjentów otrzymywało hydroksymocznik (jako leczenie I, II i III-liniowe); 3 otrzymywało konwencjonalną chemioterapię (1 os. jako leczenie I-liniowe; 2 osoby jako II liniowe) [idarubicyna/arabinozyd cytozyny; daunorubicyna/blemycyna/arabinozyd cytozyny/etopozyd; etopozyd/idarubicyna/tioguanina); 1 pacjent otrzymywał pipobroman (I linia); jedna osoba - talidomid (I linia).				

10 (42%) pacjentów odpowiedziało na pierwszą linię leczenia:

- 3 osoby osiągnęły całkowitą odpowiedź na leczenie w tym 2 osoby leczone interferonem alfa i jedna po radioterapii;
- 7 osób uzyskało częściową odpowiedź na leczenie: 4 osoby leczone imatynibem, jedna po pipobromanie, jedna po 2CdA i jedna po interferonie alfa.

14 osób było opornych na leczenie pierwszoliniowe.

Biorąc pod uwagę każde podejście stosowane w różnych liniach terapii, całkowita odpowiedź na imatynib, najczęściej wyniosła 29% (5/17 – 1 całkowita i 4 częściowe).

W nawiązaniu do innych leków – wszyscy trzej pacjenci leczeni 2CdA osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie, 3/8 (37%) pacjentów leczonych interferonem alfa także osiągnęło odpowiedź na leczenie (1-całkowitą, a 2-częściową).

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dotyczące badań włączonych do raportu dla guzów złośliwych z komórek tłuszczowych.

Tabela 16. Podsumowanie wyników badań dla guzów złośliwych z komórek tucznych

badanie	<u>Dalal 2007</u>	<u>Ma 2011</u>	<u>Pagano 2008</u>				
P	45-letni mężczyzna rasy kaukaskiej z agresywną mastocytozą systemową	Opis przypadku 39-letniej kobiety z mięsakiem komórek tucznych macicy i zmianami w szpiku kostnym i krwi obwodowej.	12 osób (50%) z ASM, 8 (33%) z MCL, 4 (17%) z SM z współistniejącymi nieprawidłowościami linii hematopoetycznej, z zajęciem wątroby i śledziony, w tym 1 z ostrą białaczką szp kową, 1 znaczną trombocytopenią, i 2 z chłoniakiem komórek B.				
I	Pacjent początkowo leczony interferonem alfa i prednizonem z kliniczną i morfologiczną odpowiedzią na leczenie. Włączono 4-miesięczny cykl leczenia 20-chloro-deoksuadenozyną. Pacjent leczony ostatecznie imatynbem w dawce 100 mg/dzień.	Z powodu braku skuteczności rutynowej chemioterapii zastosowano leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień.	Leczenie było zróżnicowane i niektórzy pacjenci otrzymywali różne linie terapii, w zależności od niepowodzeń wcześniejszego leczenia. Leczenie nie było ściśle związane z poszczególnymi odmianami choroby, dlatego nie można wyróżnić określonego schematu terapeutycznego. Imatyn b w dawce 400 mg/dzień był stosowany u 17 osób, interferon alfa (3x/tydzień s.c. u 8 osób), 2CdA (0,14 mg/kg) u 3 osób. 2 pacjentów otrzymywało terapię steroidową, dwóch przeszło allogeniczny przeszczep szp ku kostnego, zaś 1 osoba – radioterapię				
C	nd						
O	Widoczna poprawa (nie opisano jednak jaka konkretnie) i bez hepatosplenomegalii. Powtórzone badanie szpiku wykazało znaczące zmniejszenie liczby komórek nowotworowych. Testy cytogenetyczne wykazały, że tylko 1 na 25 cykli metafazalnych przejawia nieprawidłowości przebiegu	Procentowa liczba eozynofili spadła z 12% i 5,6% po, odpowiednio, 1 tygodniu i 1 miesiącu terapii. Obwód brzucha i rozdęcie zmniejszyły się, poprawił apetyt i stan ogólny. Po 9 miesiącach terapii imatynbem miano WBC i stan szpiku kostnego powróciły do normy, zaś badanie CT brzucha nie ujawniło żadnych nieprawidłowości z wyjątkiem obecności płynu w zatoce Douglasa.	Terapia	Liczba pacjentów	Wyniki leczenia pierwszoliniowego	Wyniki leczenia drugoliniowego	Wyniki leczenia trzecioliniowego
			Imatynib (400 mg/dzien)	17	12 4 częściowa odpowiedź, 8 brak odpowiedzi	4 4 brak odpowiedzi	1 1 całkowita odpowiedź
S	Opis przypadku	Opis przypadku	Badanie retrospektywne, kwestionariuszowe, wielośrodkowe				

5.1.11. C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

5.1.12. D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 11 publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu. Po analizie pełnych tekstów postanowiono wykluczyć 7 z nich:

- Bastie 2004 (opis 12 przypadków, badanie nie podaje wyników leczenia osiągniętych za pomocą imatynibu, a opisuje jedynie efekty uboczne terapii);
- Hasselbach 2003 (opis 11 przypadków idiopatycznego włóknienia szpiku ICD-10 D47.4, niewłaściwe wskazanie);
- Klion 2004 (opis przypadków, w tym 7 osób leczonych imatynibem, jednak kryteria włączenia do badania nie do końca odpowiadają przewlekłej chorobie mieloproliferacyjnej, bo były to kryteria dla mieloproliferacyjnej odmiany HES: (1) eozynofilia powyżej $1,5 \times 10^9/L$ uzyskana w dwóch badaniach w ciągu ostatnich 6 miesięcy, (2) nieznaną etiologią eozynofilii pomimo badań klinicznych, (3) objawy poważnych uszkodzeń organów wewnętrznych i (4) przynajmniej 4 z podanych dodatkowych kryteriów laboratoryjnych);
- Tefferi 2006 (praca pogładowa);
- Wróbel 2003 (opis przypadku pacjentki z osteomielfibrozą i m.in.. powiększoną śledzioną, w publikacji brak konkretnych wyników badań);
- Selvi 2013 (opis 2 przypadków pacjentów; jednego z zespołem hipereozynofilowym i chorobą mieloproliferacyjną szpiku; drugiego z eozynofilią i zwiększoną liczbą megakariocytów oraz I stopniem mielofibrozy w szpiku kostnym - jednak brak dokładnej diagnozy choroby mieloproliferacyjnej szpiku);
- Han 2006 (opis 5 przypadków chorych mężczyzn z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną z translokacją t(5;12) jednak bez konkretnych wyników badań).

Ostatecznie do niniejszego raportu postanowiono włączyć 4 publikacje:

- Iyama 2008 (opis przypadku pacjenta z chorobą mieloproliferacyjną szpiku, bez chromosomu Filadelfia i bez fuzji genów BCR-ABL);
- Apperley 2002 (opis przypadków 4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanżacją genu PDGFRB, z czego jeden z pacjentów uczestniczył w badaniu STIB2225 (faza II badania nad imatynibem w chorobach zagrażających życiu związanych z jedną i więcej STI571-wrażliwych kinaz tyrozynowych);
- Choi 2004 (opis przypadku 48-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką neutrofilową);

- David 2007 (opis 12 przypadków pacjentów z różnymi chorobami mieloproliferacyjnymi).

Iyama 2008

Opis przypadku pacjenta z chorobą mieloproliferacyjną szpiku, bez chromosomu Filadelfia i bez fuzji genów BCR-ABL.

Metodyka

Analizę kariotypów przeprowadzono za pomocą barwienia na prążki G. Próbkę krwi obwodowej i zaaspirowanego szpiku kostnego były badane w hodowlach krótkotrwałych (24-godzinnych), analizowano 28 cykli metafazowych. Kariotyp płynnego szpiku kostnego i krwi obwodowej był analizowany za pomocą wielobarwnego spektralnego kariotypowania/fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (SKY-FISH) wg protokołu rekomendowanego przez Applied Spectral Imaging, Inc. Przeprowadzono także łańcuchową reakcję polimerazy (PCR) BCR-ABL oraz badanie real-time PCR. Dla dalszego określenia specyficznych mutacji pozyskano DNA z krwi obwodowej i komórek szpiku kostnego. Próbkę były badane poprzez proste sekwencjonowanie pod kątem mutacji w części okołobłonowej (juxtamembrane domain) VEGFR (receptorów kinazy tyrozynowej) i domeny kinazy tyrozynowej. Wrażliwość komórek hematopoetycznych szpiku kostnego na imatynib była badana za pomocą w.w. metod. Komórki CD34+ uzyskane ze szpiku kostnego pacjenta były inkubowane z 1.0 μ M imatinibu przez 7 dni, zaś liczba żywych komórek była obliczana poprzez metodę dye-exclusion. Za kontrolę służyły komórki szpiku kostnego pozyskane od zdrowych osób, pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową bez oraz z mutacją c-abl oraz komórki CML linii K562. Wykonano aspirację szpiku kostnego po otrzymaniu pisemnej zgody.

Opis przypadku

57 – letni mężczyzna z ogólnym złym samopoczuciem, spadkiem masy ciała i leukocytozą z całkowitą liczbą białych krwinek $74.7 \times 10^9 / L$ (77.2% neutrofilii, 1.9% promielocytów, 6.1% mielocytów, 5.2% metamielocytów, 1.8% eozynofili, 0.8% bazofili, 1.4% monocytów, 5.6% limfocytów), bez fenotypowych cech zaburzeń komórek. Hemoglobina oraz płytki krwi wynosiły odpowiednio 12.4 g/dL i $33.6 \times 10^4 / \mu L$. Umiarkowana splenomegalia. Początkowy wywiad i przeprowadzone rutynowe badanie nie ujawniło podłoża zapalnego ani nowotworowego choroby. Dehydrogenaza mlekowa (649 IU/L), witamina B12 (15,710 pg/mL) i kwas moczowy (9.1 mg/dL) podwyższone. Biopsja szpiku kostnego ujawniła nadliczbowe komórki z metaplastją szpiku. Aspiracja płynnego szpiku kostnego wykazała odpowiednio: 0.3% mieloblastów, 1.3% promielocytów, 15.3% mielocytów, 11.2% metamielocytów, 0.2% eozynofili, 0.4% bazofili, 0.5% komórek plazmatycznych 0.2% megakariocytów, 18.1% komórek erytroidalnych bez fenotypowych objawów nieprawidłowości komórek. Została zdiagnozowana przewlekła białaczka szpikowa, włączono leczenie imatynibem (400 mg/dzień). Pomimo to miano białych krwinek stopniowo ulegało obniżeniu, analiza cytogenetyczna krwi obwodowej i szpiku kostnego wykonana za pomocą barwienia na prążki G oraz metoda SKY-FISH ujawniły obecność prawidłowych diploidalnych komórek. Badanie PCR nie wskazało obecności fuzji genów BCR-ABL w krwi obwodowej i szpiku kostnym. Badanie PCR real-time krwi obwodowej i szpiku kostnego także nie ujawniło obecności genów μ bcr-abl. Dlatego też mężczyzna został zdiagnozowany na przewlekłą chorobę mieloproliferacyjną szpiku kostnego. Podano imatynib i rozpoczęto podawanie hydroksymocznika (1,500 mg/dzień). Po podaniu

hydroksymocznika, miano białych krwinek osiągnęło fazę plateau ponad poziomem prawidłowym i wystąpiła ostra trombocytopenia. Zredukowano dawkę hydroksymocznika do 1000 mg/dzień, jednakże trombocytopenia nie ustąpiła, a miano białych krwinek stopniowo rosło. Po otrzymaniu pisemnej zgody ponownie włączono leczenie imatynibem. Miano białych krwinek i płytek krwi powróciło do poziomu normalnego, zniknęły niedojrzałe neutrofile, polepszył się stan hiperplazji szpiku a rozmiar śledziony wrócił do normy.

Podsumowanie:

1. Opisany przypadek rozpatrywany był pod kątem obecności mutacji/abberacji w krwi obwodowej i szpiku kostnym c-kit, c-abl, PDGFR- α i - β , jednakże te nie zostały odnalezione.
2. Badano wpływ imatynibu na komórki hematopoetyczne. Nie odnaleziono śladów toksyczności w komórkach pozyskanych od zdrowych ochotników.
3. W nawiązaniu do komórek pozyskanych od zdrowych ochotników procentowa cytotoxyczność szpiku kostnego wykryta w 1) komórkach pozyskanych od pacjentów z przewlekłą białaczką szpiku 2) bez lub 3) z mutacją c-abl, oraz 4) komórek CML linii K562 wynosiła odpowiednio 1) 60%, 2) 20%, 3) 10% i 4) 57%.
4. Zaobserwowano mniejszą wrażliwość komórek hematopoetycznych niż u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową bez mutacji c-abl.
5. Wrażliwość komórek CD34+ u tego pacjenta na imatynib była pomiędzy wrażliwością komórek zdrowych ochotników a pacjentów z przewlekłą białaczką szpiku kostnego, co może oznaczać, że odpowiedź hematologiczna na leczenie imatynibem u pacjentów chorych na przewlekłą proliferacyjną chorobę szpiku kostnego jest mniejsza niż u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.
6. Wykazano całkowitą hematologiczną odpowiedź na leczenie imatynibem pacjenta chorego na przewlekłą mieloproliferacyjną chorobę szpiku kostnego bez współistniejących abberacji chromosomowych/mutacji.

Apperley 2002

Opis przypadków 4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanżacją genu PDGFRB, z czego jeden z pacjentów uczestniczył w badaniu STIB2225 (faza II badania nad imatynibem w chorobach zagrażających życiu związanych z jedną i więcej STI571-wrażliwych kinaz tyrozynowych).

Metodologia: Dwóch pacjentów uczestniczących w badaniu Novartis STIB2225 to jedyni pacjenci z nieprawidłowościami w 5q33. Analiza cytogenetyczna i fluorescencyjna hybrydyzacja in situ - analiza cytogenetyczna szpiku kostnego została przeprowadzona za pomocą konwencjonalnego barwienia na prążki G (G-banding). Przeprowadzono też fluorescencyjną hybrydyzację in situ dla ujawnienia rearanżacji genu PDGFRB u pacjentów 2 i 4. Identyfikacja fuzji ETV6-PDGFRB: kwas RNA był odwrotnie transkrybowany i monitorowany pod kątem fuzji genów ETV6-PDGFRB za pomocą jednostopniowej reakcji łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (RT-PCR) (czułość detekcji 10^{-2}) i hemi-nested RT-PCR (czułość detekcji 10^{-5}). Jednostopniowa reakcja PCR była przeprowadzona przez 30 cykli w temperaturze wyżarzania 60°C z użyciem primerów ETV6-J i PD-F. Dla reakcji typu hemi-nested RT-PCR

produkt tej reakcji był wzmacniany primerami ETV6-J i PD-C na 30 cykli w temperaturze wyżarzania 64°C. Badania in-vitro wrażliwości na imatynib: próbki krwi obwodowej uzyskanej od pacjenta 2 i 4., komórki z leukaferezy przeprowadzonej u pięciu pacjentów z dodatnim chromosomem Filadelfia z przewlekłą białaczką szpiku kostnego w fazie przewlekłej i komórki z leukaferezy lub szpiku kostnego pozyskane od 3 zdrowych osób zostały użyte jako próba kontrolna. Komórki mononuklearne (jednojądrzaste) były hodowane w medium hodowlanym RPMI 1640 z dodatkiem 10% płodowej surowicy cielęcej, 2% L-glutaminy i 2% roztworu penicyliny i streptomycyny. W czasie tych warunków (bez dodatkowych cytokin) nie wykryto proliferacji ani różnicowania się normalnych oraz białaczkowych komórek. Próbki były przetrzymywane (1 mln komórek/ml) w obecności lub braku 1 mikrograma imatynibu, a ich żywotność była monitorowana za pomocą błękitu trypanowego co 2 dni.

Populacja 4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną (D47.1) i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanzacją genu PDGFRB. Pacjenci 1, 2 i 3 byli mężczyznami w wieku 32, 50 i 68 lat z leukocytozą, łagodną anemią i eozynofilią. Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego wykazała nadmierną liczbę komórek z przesunięciem w lewo serii szpikowej oraz zwiększoną liczbę dojrzałych i niedojrzałych eozynofili.

Leczenie: Pacjent 1 początkowo otrzymywał leczenie hydroksymocznikiem przez okres 16 miesięcy aż do momentu progresji choroby określonej jako zwiększającą się liczbą białych krwinek i splenomegalia. Pipobroman i interferon alfa zawiodły w kontroli liczby białych krwinek i trombocytopenii. 48 miesięcy po diagnozie rozpoczęto leczenie 400 mg/dzień imatynibem. Pacjent 2 i 3 nie otrzymywali żadnego leczenia przed rozpoczęciem (odpowiednio w 9 i 12 miesiącu po diagnozie) terapii imatynibem. Pacjent 4 to 6-letni chłopiec z objawami rumieniowatej wysypki i eozynofilii. Biopsja skóry ujawniła przedostowanie się przez jej warstwy eozynofili i atypowych histocytów, które różniły się rozmiarem i budową. Nie wykazano ziarnistości Birbecka, wykonano badanie na obecność histocytów non-X. Po 2 latach kondycja skóry poprawiła się. Zdiagnozowano chorobę mieloproliferacyjną szpiku z obecnością w nim nadliczbowych komórek i eozynofili, jednak bez obecności atypowych histocytów w skórze. Analiza cytogenetyczna ujawniła translokację t(5;12)(q33;q13) w 25% komórek metafazalnych. Zmiany skórne i hematologiczne nie odpowiedziały na leczenie kortykosteroidami i hydroksymocznikiem, po dwóch latach terapii interferonem alfa uzyskano wymierne rezultaty. Pacjent miał zajętych 90% powierzchni skóry, tułowia i kończyn. Włączona terapia hydroksymocznikiem nie przyniosła rezultatów. Pacjent był hospitalizowany z powodu bólu, infekcji skóry i dla chirurgicznego złuszczenia zmian. Ponowna biopsja skóry wykazała przenikanie histocytów w skórze i nadliczbowe eozynofile z wrzodziejącymi zmianami skóry. Pacjent otrzymywał do tego czasu 400 mg imatynibu.

Wyniki:

1. Analiza cytogenetyczna i fluorescencyjna hybrydyzacja in situ - wszystkie komórki szpiku kostnego w metafazie od pacjenta 1, 2 i 3. zawierały translokację t(5;12)(q33;q13). Przed leczeniem imatynibem, 5 z 10 (50%) komórek metafazalnych od pacjenta 4. zawierało translokację t(5;12)(q33;q13). W dwubarwnej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przeprowadzonej na komórkach pozyskanych od pacjenta 2. i 4. ukazał się jeden skupiony sygnał i odseparowane czerwone i zielone sygnały w więcej niż 80% komórek od każdego

pacjenta zdiagnozowanego z rearanżacją PDGFRB. Więcej niż 95% komórek z próby kontrolnej dało dwa skupione sygnały.

2. Identyfikowanie fuzji genów ETV6-PDGFRB – badanie RT-PCR dla ujawnienia fuzji genów ETV6-PDGFRB przeprowadzono na szpiku kostnym, krwi lub łącznie na krwi i szpiku u wszystkich pacjentów. Przed podaniem imatynibu rozmiar otrzymanych produktów wykryty w RNA u pacjenta 1, 2 i 3. wynosił odpowiednio - przez jednostopniową RT-PCR (395-bp) a przez RT-PCR typu hemi-nested (174-bp). Produktów nie odnaleziono u pacjenta 4. u którego odkryto fuzję nieznanego genu w loci 12q13 oraz PDGFRB.
3. Analiza in vitro wrażliwości na imatynib – komórki jednojądrzaste od pacjenta 2 i 4. zidentyfikowano jako wrażliwe na imatynib. Przeżycie normalnych jednojądrzastych komórek w hodowli z 1 mikrogramem imatynibu przez 2 tygodnie było wolne od zakłóceń, podczas gdy 40% komórek do pacjenta 4. było zdolnych do życia przez ten czas, a 100% komórek od pacjenta 2. było martwych po 12 dniach hodowli. Średnia wrażliwość komórek na imatynib od pacjenta z dodatnim chromosomem Filadelfia i przewlekłą białaczką szpikową była pośrednia pomiędzy dwoma pacjentami z rearanżacją PDGFRB.
4. Wyniki kliniczne: Pacjenci 1, 2 i 3 rozpoczęli leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień. Pacjent 2 leczony był w badaniu II fazy STIB2225. U pacjenta 2. i 3. morfologia krwi unormalizowała się (wraz z rozkładem eozynofilii) w ciągu tygodnia. Po 12 tygodniach, 30 z 30 komórek metafazalnych od pacjenta 2. i 50 z 50 komórek metafazalnych od pacjenta 3. było prawidłowych pod względem cytogenetycznym. Po 15 miesiącach terapii u pacjenta nr 2 i po 12 miesiącach u pacjenta nr 3, wygląd zaaspirowanego szpiku kostnego był prawidłowy, z eozynofilami i ich prekursorami poniżej 5% komórek jądrzastych. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ szpiku kostnego od pacjenta 2. po 9 miesiącach terapii ukazała, że 27 z 200 komórek (14%) daje skupiony sygnał, komórki z krwi obwodowej uzyskane po 6 miesiącach terapii imatynibem od obu pacjentów i po 9 miesiącach terapii od pacjenta nr 2. dały negatywny rezultat w jednostopniowej RT-PCR i pozytywny w hemi-nested RT-PCR. Komórki pozyskane od pacjenta nr 2 dały negatywny rezultat w obu badaniach po 12 miesiącach. U pacjenta nr 1, miano krwinek białych uległo normalizacji w ciągu 4 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, miano płytek krwi było niskie (68000/mm³). Morfologia krwi i szpiku kostnego uległa normalizacji po 12 tygodniach. Proporcja komórek metafazalnych zawierających translokację w t(5;12)(q31-q33;p13) zmniejszyła się stopniowo, a komórki pozyskane od pacjenta nr 1 unormalizowały się po 9 miesiącach. Pacjent ten nadal otrzymuje imatynib w dawce 400 mg/dzień bez efektów ubocznych 13 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

W ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia imatynibem u pacjenta nr 4 (faza II badania STIN2225), miano białych krwinek i eozynofilii uległo normalizacji. Zmiany skórne stały się bardziej płaskie i mniej rumieniowate, a owrzodzone fragmenty rozpoczęły proces granulacji. Wykonano autologiczny i allogeniczny przeszczep skóry okolic prawego nadgarstka, prawej nogi, przedniej powierzchni klatki piersiowej oraz pleców. Po 4 tygodniach leczenia analiza cytogenetyczna 50 komórek metafazalnych ujawniła że 100% komórek miało kariotyp 46,XY

bez dowodów na istnienie abberacji t(5;12). Jednakże pozostała trombocytoza, a aspiracja szpiku kostnego po 8 tygodniach terapii wykazała nadliczbowe komórki (niemniej, komponent eozynofilowy zmniejszył się do 6%). Dawka imatynibu została zwiększona stopniowo do 800 mg/dzień. Wygląd szpiku kostnego uległ normalizacji po 20 tygodniach. Biopsja skóry po 20 tygodniach leczenia ukazała żółtakowate komórki w skórze właściwej. Nie wykryto atypowych histiocytoz i eozynofili. Po 15 miesiącach terapii imatynibem pacjent ma się dobrze i nie zanotowano efektów ubocznych. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ szpiku kostnego wykonana po 12 miesiącach ukazała dwa skupione sygnały w więcej niż 95% komórek – podobnie jak w próbie kontrolnej z prawidłowymi komórkami.

Podsumowanie:

1. Zastosowano imatynib w leczeniu 4 pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB. Wszyscy wykazali szybką odpowiedź, z normalizacją morfologii krwi, zanikiem eozynofili i zaburzeń cytogenetycznych, zmniejszeniem lub zanikiem zapisu fuzji, i (w 1 przypadku) leczeniem przetrwałych zmian skórnych.
2. 4 opisanych pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną miało translokację w t(5;12) i rearanżację genu PDGFRB. Fenotypy tej choroby u leczonych pacjentów były podobne, jednakże widoczne były znaczące różnice. Pacjenci 1., 2., i 3. prezentowali leukocytozę krwi obwodowej, eozynofilię, obecność w szpiku kostnym fuzji genów ETV6-PDGFRB. Pacjent nr 4 w wieku 6 lat wykazywał zmiany skórne, eozynofilię krwi obwodowej, mielodysplazję i mieloproliferację. Po 14 latach nieskutecznego leczenia hydroksymocznikiem i interferonem-alfa dominującym objawem choroby były szpecące zmiany skórne. Brak było pewności, czy zmiany te są objawem choroby skóry czy towarzyszą chorobie mieloproliferacyjnej. Szybka odpowiedź na terapię imatynibem zasugerowała rearanżację PDGFRB.

Choi 2004

Opis przypadku 48-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką neutrofilową.

48-letni mężczyzna ze znaczącą hepatosplenomegalią i poziomem białych krwinek $45 \times 10^9/l$ składających się głównie z dojrzałych neutrofilii. Początkowe rutynowe badanie nie ujawniło podłoża zapalnego lub nowotworowego. Poziom fosfatazy alkalicznej był podniesiony do 125 U/L a LDL-CHOL 1825 U/L. Badanie cytogenetyczne ujawniło kariotyp 46, XY, t(15;19)(q13;p13.3)[18]/46, XY[2], a dodatkowe badanie ujawniło fuzję genów BCR-ABL. Wykazano także podwyższony poziom witaminy B12 (57000 pg/mL), i kwasu moczowego (12,2 mg/dL), biopsja szpiku kostnego ujawniła istniejącą hiperplazję z częściowo dojrzałymi ciałami segmentowanymi. W.w. objawy wskazały na obecność CNL jako choroby podstawowej.

Leczenie: pacjent odpowiadał na terapię hydroksymocznikiem przez 2 lata ale wykazano oporność, manifestującą się narastającą neutrofilią bez transformacji blastów. Ponieważ nie było dostępnych allogenicznych HLA-zgodnych dawców szpiku kostnego i transplantacji nie była możliwa, włączono leczenie imatynibem 400 mg/dzień. Po 8 dniach leczenia rozwinął się krwiak opłucnej, jednak terapia imatynibem była dobrze klinicznie tolerowana i terapia była kontynuowana po 3 tygodniach. 16 tygodni po rozpoczęciu terapii badanie cytogenetyczne nie wykazało zaburzeń w 30 metafazalnych komórkach,

a biopsja szpiku kostnego wykazała zmniejszenie komórkowości (70-80%) w porównaniu do próbek szpiku pobranych przed rozpoczęciem terapii. Pacjent osiągnął całkowitą remisję po ponad 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

David 2007

Opis 12 pacjentów (19-80 lat, Me=52 l.), z leukocytozą, eozynofilią krwi obwodowej i rearanżacją genu PDGFRB.

5 z 12 pacjentów z chorobami zagrażającymi życiu leczonych było w fazie II badania Novartis-obejmującej podanie imatynibu (opisane w badaniu Apperley). Pozostali pacjenci byli leczeni poza tą fazą z powodów osobistych. Żaden z pacjentów nie miał fuzji genów BCR-ABL. 5 z 12 pacjentów zostało wcześniej zakwalifikowanych do krótszego okresu obserwacji niż pozostali. Podano wcześniej wyniki 8 pacjentów opublikowanych jako case-report.

Metodyka wykrycia rearanżacji genu PDGFRB: analiza cytogenetyczna i 2-barwna fluorescencja oceny hybrydyzacji in situ (FISH). Wykonano badanie RT-PCR dla zapisu fuzji ETV6-PDGFRB.

Wyniki: 8 pacjentów miało translokację genu ETV6-PDGFRB. Wszyscy pacjenci wykazali odpowiedź na imatynib i wszyscy z wyjątkiem 1 osiągnęli normalizację krwi obwodowej pod względem liczby eozynofili.

Początkowa dawka imatinibu wyniosła 800 mg/dzień (1 pacjent), 400 mg/dzień (5 pacjentów), 300 mg/dzień (1 pacjent) i 200 mg/dzień (1 pacjent). Zróżnicowanie dawkowania imatynibu u poszczególnych pacjentów wynikało z optymalizowania dawki w zależności od choroby i nie było spowodowane występowaniem efektów ubocznych. Całkowity czas przeżycia od momentu diagnozy (Me=65 miesięcy; 25-234 miesięcy). 10 z 12 pacjentów uzyskało trwałą odpowiedź terapeutyczną. Jeden pacjent zmarł po 8 miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii imatynibem. Był wcześniej uporczywie leczony przed rozpoczęciem terapii imatynibem. Jeden pacjent z długotrwałą chorobą układu wytwórczego szpiku i zaburzeniem chromosomowym t(1;3;5) otrzymywał przez 4 dni 800 mg imatynibu, po czym przeszedł przełom blastyczny. Wykryto pancytopenię bez morfologicznych i chromosomalnych objawów choroby na 6 miesięcy przed wcześniejszym przełomem blastycznym. Pacjent był leczony przez 20 dni 200 mg imatynibu, po czym znowu wykryto pancytopenię, bez objawów białaczki. Pacjent zmarł 3 miesiące później z powodu infekcji grzybiczej. W wyjątkiem 2 w.w. pacjentów, spektrum objawów ubocznych obejmowało: nudności, zmęczenie, zatrzymanie płynów oraz bóle mięśni nie wymagające przerwania leczenia. Wszystkich 8 pacjentów z rearanżacją genu ETV6-PDGFRB było przebadanych z użyciem techniki RT-PCR z maksymalnym poziomem detekcji 10^{-5} . Badanie RT-PCR zastępowało lub uzupełniało regularne monitorowanie poprzez kariotypowanie kiedy osiągnięto całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Negatywne rezultaty zostały zanotowane u 6 z 8 pacjentów podczas terapii, a dla 4 z 8 były negatywne dla ETV6-PDGFRB podczas ostatniego badania. 5 przeżyło ponad 4 lata od momentu rozpoczęcia terapii imatynibem. Choroba podstawowa była obecna u pozostałych 4 pacjentów na niskim poziomie.

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dotyczące zastosowania imatynibu we wskazaniu

Tabela 17. Podsumowanie wyników badań dla przewlekłej choroby układu wytwórczego szpiku

badanie	<u>Iyama 2008</u>	<u>Apperley 2002</u>	<u>Choi 2004</u>	<u>David 2007</u>
P	57 – letni mężczyzna, z chorobą mieloproliferacyjną szpiku, bez chromosomu Filadelfia i bez fuzji genów BCR-ABL	4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanżacją genu PDGFRB	48-letni mężczyzna z przewlekłą białaczką neutrofilową, nieskutecznie leczony hydroksymocznikiem	12 pacjentów z leukocytozą, eozynofilią krwi obwodowej i rearanżacją genu PDGFRB
I	Podano imatynib i rozpoczęto podawanie hydroksymocznika	Imatynib 400 mg dziennie (3 pacjentów), 1 pacjent uczestniczył w badaniu klinicznym II fazy STIB2225	Imatynib 400 mg dziennie	Imatynib w dawce 200-800 mg dziennie
C				
O	Wykazano całkowitą hematologiczną odpowiedź na leczenie imatynbem pacjenta chorego na przewlekłą mieloproliferacyjną chorobę szpiku kostnego bez współistniejących aberracji chromosomowych/mutacji.	Zastosowano imatynib w leczeniu 4 pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB. Wszyscy wykazali szybką odpowiedź, z normalizacją morfologii krwi, zanikiem eozynofili i zaburzeń cytogenetycznych, zmniejszeniem lub zanikiem zapisu fuzji i (w 1 przypadku) leczeniem przetrwałych zmian skórnych.	Pacjent osiągnął całkowitą remisję po ponad 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.	10 z 12 pacjentów uzyskało trwałą odpowiedź terapeutyczną.
S	Opis przypadku	Opis przypadków	Opis przypadku	Opis przypadku

5.1.13. D47.7 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) nie odnaleziono publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniającej kryteriów włączenia do raportu.

5.1.14. D72.1 Eozynofilia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) odnaleziono 8 publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniających kryterium włączenia do niniejszego raportu. Ostatecznie kierując się kryterium najbardziej liczebnej populacji postanowiono wyłączyć 5 publikacji z dalszej analizy:

- Abraham 2012 (opis 2 przypadków: 1 przypadku noworodka ze zdiagnozowanym zespołem mieloproliferacyjnym z eozynofilią i 1 przypadku 4-letniego chłopca ze zdiagnozowaną eozynofilią śródnałnkową, hepatomegalią, splenomegalią, jednostronną colombą oraz

licznymi infekcjami układu oddechowego i reakcjami alergicznymi ze strony układu oddechowego w przeszłości);

- Wang 2010 (opis przypadku 41-letniej kobiety z nowotworem szpiku związanym z eozynofilią i obecnością mutacji PDGFRB leczonej imatynibem i prednizolonem);
- Rathe 2012 (opis przypadku nowotwory szpiku związanego z fuzją genów FIP1L1–PDGFRA i pierwotną eozynofilią);
- Walz 2011 (opis przypadku, niewłaściwa interwencja);
- Abraham 2010 (tylko abstrakt).

Włączono 3 publikacje z najbardziej liczną grupą badaną:

- Arefi 2012 (prospektywne badanie obserwacyjne na grupie 78 pacjentów z przewlekłą eozynofilią, czas obserwacji 8-48 miesięcy);
- Ogbogu 2009 (opis 188 przypadków, badanie retrospektywne, wieloośrodkowe);
- Pardani 2006 (część badania pilotażowego opisującego 11 pacjentów z fuzją genów FIP1L1-PDGFR+ oraz eozynofilią związaną z systemową mastocytozą oraz przewlekłą białaczką eozynofilową).

Arefi 2012

Cel: ocena odpowiedzi na leczenie imatynibem pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) lub przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) i molekularnych podstaw tej odpowiedzi

Metodologia: prospektywne badanie obserwacyjne na grupie 78 pacjentów z przewlekłą eozynofilią, czas obserwacji 8-48 miesięcy

Pacjenci: 78 pacjentów: 19 przypadków HES (18/19 mężczyzn), mediana wieku 49 lat (przedział 19-84 lat). Wśród pacjentów włączonych do badania u 8 zidentyfikowano gen fuzyjny FIP1L1-PDGFR (7 mężczyzn i 1 kobieta). Przypadki ze zidentyfikowanym genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR rozważono jako CEL. Pośród 19 pacjentów z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR u 15 wykazano prawidłowy kariotyp, u 2 kariotyp nieprawidłowy, a u pozostałych 2 nie oznaczono.

Leczenie: pacjentom z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR podano imatynib w dawce 100 mg dziennie lub 400 mg dziennie w skojarzeniu z prednizonem (dawka inicjująca 1 mg/kg dziennie).

Wyniki: pacjenci z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR (n=8) leczeni imatynibem w dawce 100 mg dziennie uzyskali całkowitą remisję hematologiczną. Ponadto u 2 pacjentów z nieprawidłowym kariotypem wykazano całkowitą odpowiedź hematologiczną oraz cytogenetyczną po terapii małymi dawkami imatynibu. 10 z 11 pacjentów, u których nie wykazano obecności genu fuzyjnego FIP1L1-PDGFR leczono imatynibem w dawce 400 mg dziennie w skojarzeniu z prednizonem. 3 pacjentów z 10 nie uzyskało odpowiedzi hematologicznej pomimo otrzymywania wyższych dawek imatynibu (300-400 mg dziennie). 7 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR nastąpiła szybko i była trwała (czas obserwacji 2 lata). Nie obserwowano nawrotów choroby. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił 2-6 tygodni w

przypadku pacjentów z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR oraz 2-4 tygodni u pacjentów, u których nie zidentyfikowano genu fuzyjnego FIP1L1-PDGFR.

Ogbogu 2009

Opis 188 przypadków, badanie retrospektywne, wieloośrodkowe

Cel badania: zebranie i podsumowanie danych dotyczących charakterystyki demograficznej oraz danych klinicznych i laboratoryjnych w dużej kohorcie pacjentów z zespołem hipereozynofilowym oraz przegląd dostępnych metod leczenia i odpowiedzi na leczenie konwencjonalne i nowymi metodami.

Metodyka: dane kliniczne i laboratoryjne zebrane od 188 pacjentów z zespołem hipereozynofilowym od stycznia 2001 do grudnia 2006 z 11 różnych instytucji w Stanach Zjednoczonych i Europie. Dane pacjentów były analizowane retrospektywnie od grudnia 2006 dopóki do każdej grupy nie dostało się 50 osób lub nie osiągnięto roku 2001. Dane kliniczne i laboratoryjne niezbędne dla opisu podstawowej charakterystyki pacjentów były zbierane po przejrzeniu historii pacjenta i wprowadzane do bazy celem przeprowadzenia analizy. Duplikaty usuwano na podstawie jednoczesnego powtarzania się następujących danych: data urodzenia, płeć i cechy kliniczne. Dane pacjentów zostały poddane szczegółowej ocenie pod względem klinicznym, wyników badań przedmiotowych i testów laboratoryjnych. Oceniano parametry mające istotne znaczenie prognostyczne w zespole hipereozynofilowym takie jak: miano eozynofili, poziom IL-5 w surowicy krwi, poziom IgE, witaminy B12, tryptazy oraz poziom TARC. Wykonywano badania na obecność mutacji, poziomu przeciwciał i in. Odnotowywano: kliniczną odpowiedź na 1-miesięczne leczenie (całkowitą/częściową odpowiedź lub jej brak), poziom dawki podtrzymującej, maksymalnej (dla prednizonu) oraz czy zastosowane leczenie było podawane w skojarzeniu czy monoterapii. Całkowita odpowiedź była zdefiniowana jako zmniejszenie się miana eozynofili do normy ($0-0,5 \times 10^9 /l$) oraz/lub zmniejszenie się objawów po 1 miesiącu leczenia; brak odpowiedzi został zdefiniowany jako utrzymanie stanu lub zwiększenie się miana eozynofili oraz brak poprawy po 1 miesiącu leczenia.

Kryteria włączenia: miano eozynofili w krwi obwodowej $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ wraz z objawami narządowymi, przy wykluczeniu innych przyczyn.

Kryteria wykluczenia: pacjenci z nowotworem (innym niż płytkopochodny czynnik wzrostu receptora alfa, układowe zapalenie naczyń (zesp. Churga-Straussa) potwierdzone w biopsji, eozynofilia pojedynczego narządu bez eozynofili krwi, zespół nakładania (overlap syndrome).

Analiza statystyczna: dla porównania grup został użyty nieparametryczny test Manna-Whitneya, dla porównania odsetków – dokładny test Fishera. Wartości p mniejsze niż 0,05 przyjęto za znaczące.

Wyniki: Ze 188 pacjentów 104 stanowili mężczyźni (55%) a 84 – kobiety (45%). Mediana wieku w momencie diagnozy wyniosła 45 lat (6-85). Miano eozynofili wahało się od $1,5$ do $400 \times 10^9 /l$. Zastosowane leczenie uwzględniało podanie kortykosteroidów (u 179 pacjentów), hydroksymocznika (u 64 osób), interferonu alfa (u 46), cyklosporyny (u 11), przeciwciał anty-IL-5 (u 62) oraz imatynibu. Imatynib był podawany u 68 ze 188 pacjentów (36%) w maksymalnej dawce (Me) 400 mg/dzień (od 100 mg/2xdzień do 600 mg/dzień). Z 68 pacjentów 31 otrzymywało imatynib w monoterapii. 20 z 31 osób (65%) osiągnęło całkowitą odpowiedź, a 2 (12%) osiągnęło częściową odpowiedź. Imatynib przestano

podawać u 41 z 68 osób głównie z powodu braku skuteczności (33/41; 80%). Pozostałe 8 z 41 osób wykazało brak tolerancji na lek (2 osoby), rozpoczęło terapię przeciwciałem anti-IL-5 (1 osoba) lub wykazało chęć posiadania potomstwa i z tego powodu przerwano terapię (1 osoba).

Pardanani 2006

Część badania pilotażowego opisującego 11 pacjentów z fuzją genów FIP1L1-PDGFR α oraz eozynofilią związaną z systemową mastocytozą oraz przewlekłą białaczką eozynofilową.

W tabeli poniżej podano charakterystykę osób biorących udział w badaniu, rozpoznanie, dawkę leku oraz otrzymane wyniki.

Tabela 18. Charakterystyka osób biorących udział w badaniu

Nr	wiek (lata)	pleć	rozpoznanie	całkowita liczba eozynofili ($\times 10^9/l$)	dawka początkowa imatynibu (mg/dzień)	dawka podtrzymująca imatynibu (mg)	odpowieź na leczenie	Follow-up
1	50	M	eozynofilia związana z systemową mastocytozą	10,7	100	100/tydzień	całkowita remisja	40
2	34	M		16,1	400	100 2x/tydzień	całkowita remisja	19
3	48	M	przewlekła białaczka eozynofilowa	2,2	100	100/dzień	całkowita remisja	20
4	75	M	eozynofilia związana z systemową mastocytozą	10,2	100	100/dzień	całkowita remisja	30
5	51	M		12,2	100	50 co 2. dzień	całkowita remisja	24
6	53	M		2,1	100	100 3/tydzień	całkowita remisja	24
7	58	M		15	100	100/tydzień	całkowita remisja	36
8	29	M		10,1	100	100 2x/tydzień	całkowita remisja	28
9	44	M		38,4	100	100 2x/tydzień	całkowita remisja	17
10	57	M		4,1	100	brak	całkowita remisja	3
11	48	M		8,1	100	brak	całkowita remisja	1

Po czasie leczenia $Me=24$ miesiące (1-40 miesięcy) wszyscy badani uzyskali całkowitą remisję. 4 osoby pacjent nr 1, 2, 3 i 5) nie chcieli kontynuować terapii głównie z powodów finansowych i wszyscy doświadczyli nawrotu objawów i/lub podwyższenia miana eozynofili po kilku tygodniach od zaprzestania terapii. U pozostałych 7 pacjentów w fazie remisji zredukowano dawkę lub częstość podania imatynibu. Redukcja dawki lub częstości podania imatynibu była początkowo niezbędna ze względu na trudności z refundacją leku wynikająca z jego użycia poza zarejestrowanymi wskazaniami.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników badań dla eozynofili.

Tabela 19. Podsumowanie wyników badań dla eozynofilii

badanie	<u>Arefi 2012</u>	<u>Ogboğu 2009</u>	<u>Pardanani 2006</u>
P	78 pacjentów: 19 przypadków HES (18/19 mężczyzn), mediana wieku 49 lat (przedział 19-84 lat). Wśród pacjentów włączonych do badania u 8 zidentyfikowano gen fuzyjny FIP1L1-PDGFR (7 mężczyzn i 1 kobieta). Przypadki ze zidentyfikowanym genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR rozważono jako przewlekłą białaczkę eozynofilową (CEL). Pośród 19 pacjentów z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR u 15 wykazano prawidłowy kariotyp, u 2 kariotyp nieprawidłowy, a u pozostałych 2 nie oznaczono.	188 pacjentów - 104 stanowili mężczyźni (55%) a 84 – kobiety (45%). Mediana wieku w momencie diagnozy wyniosła 45 lat (6-85). Miano eozynofilii wahało się od 1,5 do $400 \times 10^9 / l$.	11 pacjentów z fuzją genów FIP1L1-PDGFR+ oraz eozynofilią związaną z systemową mastocytozą oraz przewlekłą białaczką eozynofilową
I	Pacjentom z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR podano imatynib w dawce 100 mg dziennie lub 400 mg dziennie w skojarzeniu z prednizonem (dawka inicjująca 1 mg/kg dziennie)	Podanie kortykosteroidów (u 179 pacjentów), hydroksymocznika (u 64 osób), interferonu alfa (u 46), cyklosporyny (u 11), przeciwciał anti-IL-5 (u 62) oraz imatynibu. Imatynib był podawany u 68 ze 188 pacjentów (36%) w maksymalnej dawce (Me) 400 mg/dzień (od 100 mg/2xdzień do 600 mg/dzień).	Imatynib w dawce 100 mg (u 10 osób) i 400 mg (u 1 osoby)
C	nd		
O	Pacjenci z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR (n=8) leczeni imatynibem w dawce 100 mg dziennie uzyskali całkowitą remisję hematologiczną. Ponadto u 2 pacjentów z nieprawidłowym kariotypem wykazało całkowitą odpowiedź hematologiczną oraz cytogenetyczną po terapii małymi dawkami imatynibu. 10 z 11 pacjentów, u których nie wykazano obecności genu fuzyjnego FIP1L1-PDGFR leczono imatynibem w dawce 400 mg dziennie w skojarzeniu z prednizonem. 3 pacjentów z 10 nie uzyskało odpowiedzi hematologicznej pomimo otrzymywania wyższych dawek imatynibu (300-400 mg dziennie). 7 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR nastąpiła szybko i była trwała (czas obserwacji 2 lata). Nie obserwowano nawrotów choroby. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił 2-6 tygodni w przypadku pacjentów z genem fuzyjnym FIP1L1-PDGFR oraz 2-4 tygodni u pacjentów, u których nie zidentyfikowano genu fuzyjnego FIP1L1-PDGFR.	Ze 188 pacjentów 104 stanowili mężczyźni (55%) a 84 – kobiety (45%). Mediana wieku w momencie diagnozy wyniosła 45 lat (6-85). Miano eozynofilii wahało się od 1,5 do $400 \times 10^9 / l$. Zastosowane leczenie uwzględniało podanie kortykosteroidów (u 179 pacjentów), hydroksymocznika (u 64 osób), interferonu alfa (u 46), cyklosporyny (u 11), przeciwciał anti-IL-5 (u 62) oraz imatynibu. Imatynib był podawany u 68 ze 188 pacjentów (36%) w maksymalnej dawce (Me) 400 mg/dzień (od 100 mg/2xdzień do 600 mg/dzień). Z 68 pacjentów 31 otrzymywało imatynib w monoterapii. 20 z 31 osób (65%) osiągnęło całkowitą odpowiedź a 2 (12%) nie osiągnęło częściowej odpowiedzi. Imatynib przestano podawać u 41 z 68 osób głównie z	Po czasie leczenia Me=24 miesiące (1-40 miesięcy) wszyscy otrzymali całkowitą remisję. 4 osoby (pacjent nr 1, 2, 3 i 5) nie chcieli kontynuować terapii głównie z powodów finansowych i wszyscy doświadczyli nawrotu objawów i/lub podwyższenia miana eozynofilii po kilku tygodniach od zaprzestania terapii. U pozostałych 7 pacjentów w fazie remisji redukowano dawkę lub częstość podania imatynibu.

		powodu braku skuteczności (33/41; 80%). Pozostałe 8 z 41 osób wykazało brak tolerancji na lek (2 osoby), rozpoczęło terapię kliniczną przeciwciałem anti-IL-5 (1 osoba) lub wykazało chęć posiadania potomstwa i z tego powodu przerwano terapię (1 osoba).	
S	Prospektywne badanie obserwacyjne na grupie 78 pacjentów	Opis 188 przypadków, badanie retrospektywne, wieloośrodkowe	Część badania pilotażowego

5.1.15.D72.8 Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5) nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniającej kryterium włączenia do niniejszego raportu.

5.1.16. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających imatynib przedstawiono dane z omówionych w części klinicznej badań oraz przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec (ze względu na fakt, że produkt leczniczy Imatinib Teva jest lekiem generycznym).

Informacje z uwzględnionych w części klinicznej badań

Hebb 2011

Wystąpienie toksyczności na skutek zastosowanego leczenia (połączenie chlorambucylu i imatynibu) dotyczyło gł. toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, która występowała tym intensywniej i częściej, im wyższa była dawka podawanego imatynibu. Najczęstszymi przypadkami działań toksycznych były nudności z/bez wymiotów (6 pacjentów, w tym u 2 pacjentów leczonych wyższymi dawkami imatynibu). Jadłowstręt zaraportowano u 6 pacjentów. Większość przypadków jadłowstrętu wystąpiła w stopniu I i tylko w I cyklu leczenia, z wyjątkiem stopnia 3 w 4 cyklu leczenia na skutek najwyższych dawek imatynibu. Toksyczność hematologiczna była umiarkowana i obserwowana u pacjentów z cytopenią. Wystąpił jeden przypadek działania toksycznego wywołanego przez dawkę na 3 poziomie w postaci 3 stopnia trombocytopenii (pacjent miał trombocytopenię na początku badania na poziomie $77 \times 10^9/l$). Zanotowano jedno poważne działanie niepożądane w postaci gorączki neutropenicznej u pacjenta otrzymującego najwyższy poziom dawki imatynibu.

W tabeli poniżej zaprezentowano zależne od dawki objawy toksyczności.

Tabela 20. Zależne od dawki objawy toksyczności

Poziom dawki	liczba osób w podgrupie	grupa zaburzeń	toksyczność	liczba wystąpień	stopień ważności	numer cyklu, w którym wystąpiła toksyczność
300	3	krew/szpik kostny	trombocytopenia	1	2	C2
			biegunka	1	1	C1
			nudności	2	1	C4
					1	C5
			wymioty	1	1	C2
		układ oddechowy	kaszel	1	1	C1
400	3	układ żołądkowo-jelitowy	jadłowstręt	2	1	C2
					2	C1
			nudności	1	1	C1

			wymioty	1	1	C1
		szp k kostny	jadłowstręt	2	3	C2
					2	C1
			neutropenia	1	3	C2
			trombocytopenia	1	3 (DLT)	C1
		objawy ogólnoustrojowe	zmęczenie	2	1	C1
				1	C2	
		limfatyczny	obrzek nóg	1	1	C2
		układ żołądkowo-jelitowy	jadłowstręt	4	3	C4
					1	C1
					1	C1
					1	C1
			biegunka	1	1	C1
			suchość w ustach	1	1	C1
			zgaga	1	2	C1
			nudności	3	2	C1
					2	C2
					1	C1
			zaburzenia smaku	1	2	C1
			wymioty	2	2	C1
					1	C1
		infekcje	gorączka neutropeniczna	1	3 (ostry obj. niepożądany)	C4
		układ ruchu	zmęczenie	1	1	C1

Piccaluga 2007

Imatynib był ogólnie dobrze tolerowany. Odnotowano następujące działania niepożądane: gorączka (stopień 1 ponad 35%, stopień 2 ponad 10%), nudności/wymioty (stopień 1 poniżej 20%, stopień 2 i 3 poniżej 10%), obrzęk (stopień 1 powyżej 35%, stopień 2 ok. 17%), astenia (stopień 1 ok. 22%, stopień 3 i 4 ok. 7%), biegunka (stopień 1 ok. 19%, stopień 3 ok. 7%), działania niepożądane ze strony wątroby (stopień 2 ok. 17%).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie: 21 pacjentów (62%) z powodu progresji choroby i 7 (21%) z powodu działań niepożądanych. 6 pacjentów (17%) zmarło w czasie leczenia imatynibem (2 – udar krwotoczny mózgu, 2 – progresja choroby, 2 – niewydolność wielonarządowa).

Kindler 2004

Na początku badania zanotowano:

Gorączka, bóle kości i stawów (stopień 1) – 1 pacjent (4,8%),

Dyskomfort w rejonie brzucha (stopień 1/2) – 2 pacjentów (9,5%),

Nocne poty (stopień 1/2) – 4 pacjentów (19%).

W trakcie badania stopień dyskomfortu w rejonie brzucha nie ulegał zmianie a ilość incydentów pozostałych działań niepożądanych zwiększał się.

Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego działania niepożądanego. Najczęściej raportowane działania niepożądane związane z podaniem imatynibu dotyczyły: obrzęku (66,6%), nudności (19,1%), wymioty (38,1%), biegunka (19,1%), zaparcia (4,8%), ból głowy (23,8%). Większość scharakteryzowano jako łagodne lub średnio ciężkie (83,2%). W czasie leczenia imatynibem odnotowano zaburzenia hematologiczne: neutropenia stopień 1/2 u 2 pacjentów, neutropenia stopień 3/4 u 7 pacjentów, anemia stopień 1/2 u 1 pacjenta, anemia stopień 3/4 u 9 pacjentów, trombocytopenia stopień 1/2 u 1 pacjenta, trombocytopenia stopień 3/4 u 8 pacjentów. Poważne działania niepożądane raportowano u 4 pacjentów (19,1%) – trombocytopenia, neutropenia, zawroty głowy i zdarzenie złożone obejmujące powiększenie wątroby i wodobrzusze. 11 pacjentów zmarło podczas leczenia. 4 zgony związane były w poważnymi działaniami niepożądanymi nieściśle związanymi z leczeniem, a 7 zgonów wiązało się z progresją choroby.

Advani 2010

Działania niepożądane (wszystkie stopnie): nudności (81%), wymioty (57%), biegunka (71%), hiperbilirubinemia (24%), podwyższony poziom transaminaz (5%), bóle mięśni/skurcze (38%), ból kości/pleców (33%).

Malagola 2005

Toksyczność niehematologiczna łagodna, bez różnic względem toksyczności wykazanej w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej imatynibem.

Ichikawa 2012

W 110 dniu pojawił się obrzęk i wysięk jako działanie niepożądane leczenia imatynibem – uzyskano poprawę po podaniu furosemidu.

Jentsch-Ullrich 2004

Odnotowano łagodne działania niepożądane – nudności na początku leczenia

Cortes 2002

Leczenie było dobrze tolerowane. Zmęczenie było najczęstszym objawem ubocznym (n=30 [63%]), jeden pacjent (n=1) doświadczył 3 stopnia toksyczności. Inne przypadki wystąpienia toksyczności (≥3 stopnia) obejmowały ból kości u 2 osób, zatrzymanie płynów (n=2), nudności (n=1) i objawy dyspeptyczne (n=1).

ChPL

Odnotowane w badaniach działania niepożądane odzwierciedlają zapis charakterystyki produktu leczniczego Glivec, zgodnie z którą najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu imatynibu to (tabela poniżej):

Tabela 21. Działania niepożądane imatynibu (Glivec)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często:</i>	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc ¹ , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
<i>Rzadko:</i>	Zakażenia grzybicze

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
<i>Rzadko:</i>	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często:</i>	Jadłowstręt
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Bezsenna
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy ²
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka	
<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk plamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ³ , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe⁴	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy ⁵ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha ⁶
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ , odbijanie się, smolowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczką
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby ⁸ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie

	mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości ⁹
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztwywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomiastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

Poniżej (tabela) wymieniono różne działania niepożądane, zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich pojedyncze doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane z nadal trwających badań, programów z rozszerzonym dostępem, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

Tabela 22. Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok z guza/martwica guza
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Częstość nieznana:</i>	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Częstość nieznana:</i>	Obrzęk mózgu
Zaburzenia oka	
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklanego
Zaburzenia serca	
<i>Częstość nieznana:</i>	Zapalenie osierdzia, tamponada serca
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Częstość nieznana:</i>	Zakrzepica/zator
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Częstość nieznana:</i>	Ostra niewydolność oddechowa ¹ , śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Częstość nieznana:</i>	Niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

Hematologia

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami produktu leczniczego Glivec □ 750 mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64% i 44–63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4 stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 3,6% i $< 1\%$ pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie produktem leczniczym Glivec. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwiistość 3 i 4 stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u części pacjentów mogło to być związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3 i 4 stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3 u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4 stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. W ciągu dalszego leczenia wartości pozostawały na tym samym poziomie.

Biochemia

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ($< 5\%$) lub stężenia bilirubiny ($< 1\%$). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (średni czas trwania tych incydentów wynosił około jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano podwyższenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3 lub 4 u 6,8% pacjentów oraz podwyższenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3 lub 4 u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

6. Opinie ekspertów klinicznych

Opinia: dr n. med. Elżbieta Nowara, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
(woj. śląskie)

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych.

„Wnioskowany lek nie uzyskał rejestracji dla jednostek chorobowych wymienionych w tytule. W dostępnej mi literaturze fachowej nie znalazłam doniesień o skuteczności imatynibu ani nawet próbach stosowania leku u tych chorych. Sądzę jednak, iż należy pozostawić dostępność leku dla chorych z rozpoznaniem D72.1 jako zespół hipereozynofilowy, dla którego lek ma wskazania.”

Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

j.w.

Inne wskazania, w których możliwe jest (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej wraz z oszacowaniem liczby pacjentów w Polsce z tym wskazaniem.

„Nie mam dostępu do tak szczegółowych danych epidemiologicznych – sądzę, że może to być liczba ok. 2000 osób włączywszy w to liczbę chorych na GIST.”

Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

„Nie mam dostępu do takich danych.”

Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

„Uważam, że kluczową opinią w tej kwestii powinno być zdanie specjalistów hematologów.”

Czy znane są Pani dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach?

„Nie mam dostępu do takich danych.”

7. Kluczowe informacje i wnioski

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych rekomendacji w sprawie oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w następujących wskazaniach:

- Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne (ICD-10: C88.7),
- Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1),
- Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0),
- Podostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.2),
- Inna białaczka szpikowa (ICD-10: C92.7),
- Inne białaczki określonego rodzaju (ICD-10: C94),
- Inne określone białaczki (ICD-10: C94.7),
- Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych (ICD-10: C96.2),
- Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (ICD-10: C96.7),
- Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (ICD-10: D47.1),
- Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych (ICD-10: D47.7),
- Eozynofilia (ICD-10: D72.1),
- Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych (ICD-10: D72.8),
- Niektóre choroby dotyczące układu siateczkowo-śródbłonkowego i chłonnego (ICD-10: D76).

Ze względu na ograniczenia czasowe niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Z powyższych względów nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Problem zdrowotny

Przedmiotowe wskazania należą do grupy zaburzeń hematoonkologicznych, rzadko występujących.

Oceniana technologia medyczna

Imatynib jest lekiem będącym małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych. Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 roku, imatynib jest refundowany w ramach 3 programów zdrowotnych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”; „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, opisano opcje terapeutyczne w leczeniu schorzeń będących przedmiotem zlecenia MZ i zamieszczono w rozdziale 4.1.7. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia imatynibem we wnioskowanych wskazaniach. W publikacjach włączonych do przeglądu nie porównywano imatynibu z żadnym komparatorem. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu, natomiast w wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych (patrz strategie wyszukiwania - załącznik 5) nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w leczeniu przedmiotowych wskazań.

Ponadto dla 6 wskazań nie odnaleziono żadnych badań na temat wykorzystania imatynibu w leczeniu następujących wskazań:

- Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne C88.7;
- Inna białaczka szpikowa C92.7;
- Inna określona białaczka C94.7;
- Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych C96.7;
- Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych D47.7;
- Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych D72.8.

Dla pozostałych 9 wskazań odnaleziono badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków. Należy nadmienić, że ze względu na pozarejestryjne wskazanie ocenianego produktu oraz na rzadkość występowania niektórych jednostek chorobowych odnalezienie badań o wyższym stopniu referencyjności jest niemożliwe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych wyników badań dla poszczególnych wskazań:

- Przewlekła białaczka limfocytowa C91.1

Włączone do raportu dwie publikacje wskazywały na skuteczność terapii imatynibem w postaci całkowitej cytogenetyczna remisji komórek-klonów z utrzymującymi się pozostałymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, zaś w drugiej publikacji wykazano, że imatynib podany przed chlorambucylem wzmacnia wrażliwość limfocytów na chlorambucyl w CL, co pozwala osiągnąć dobry efekt terapeutyczny.

- Ostra białaczka szpikowa C92.0

Włączono do raportu 19 publikacji, z czego w 4 (Cortes 2003, Matuses 2011, Chevallier 2009 i Malagola 2005) nie wykazano pozytywnego wpływu imatynibu na stan chorych z AML, głównie było to spowodowane brakiem odpowiedzi na leczenie.

- Podostra białaczka szpikowa C92.2

Włączono do raportu 4 publikacje, z czego jedna - Breccia 2006 (opis dwóch przypadków) wskazywała w jednym przypadku na nieskuteczność imatynibu, który ostatecznie odstawiono przez wzgląd na efekty toksyczne. Pozostałe 3 publikacje wskazały wpływ imatynibu na poprawę hematologiczną.

- Inne białaczki określonego rodzaju C94.0

Włączono do raportu 3 publikacje, z czego jedna (Craig 2008) wykazała nieskuteczność imatynibu z powodu istnienia mutacji powodującej oporność na leczenie tym lekiem, zaś 3 pozostałe wskazały na wpływ imatynibu na kliniczną i molekularną remisję oraz m.in. na wielkość śledziony i stopień nacieczenia szpiku kostnego.

- Guzy złośliwe z komórek tucznych C96.2

Włączono do raportu 3 publikacje, z czego dwie wskazywały na skuteczność imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, zaś jedna (Pagano 2008) wykazała, że w pierwszoliniowym leczeniu imatynibem 8/12 osób nie odpowiedziało na terapię, w leczeniu drugoliniowym 4/4 nie odpowiedziało, zaś w leczeniu trzecioliniowym 1/1 wykazała całkowitą odpowiedź.

- Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku D47.1

Włączono 4 publikacje, w których w każdej wykazano skuteczność imatynibu.

- Eozynofilia D72.1

Włączono 3 publikacje. W jednej z nich (Ogbogu 2009) nie wskazano jednoznacznie na skuteczność imatynibu, gdyż osoby włączone do badania albo osiągały poprawę albo nie reagowały wcale na leczenie. Pozostałe dwie publikacje wskazały na skuteczność imatynibu.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informację o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza.

O ile skuteczność imatynibu u dorosłych została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, tak dla populacji pediatrycznej dostępna jest mniejsza liczba badań.

Bezpieczeństwo

Wśród działań niepożądanych występujących wskutek leczenia imatynibem wymienionych zarówno we włączonych do niniejszego raportu badaniach klinicznych jak i w charakterystyce produktu leczniczego wymienia się: zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica), zaburzenia oka (np. obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy), zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienie twarzy, krwotok), zaburzenia układu oddechowego (duszności, krwawienie z nosa, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, biegunka, wymioty), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w tym ból mięśni, ból stawów i ból kości) a także zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 5 rekomendacji opracowanych przez Cancer Center Ontario, NICE oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Spośród włączonych do analizy rekomendacji 4 były pozytywne i jedna negatywna (dot. wysokich dawek imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej). Zgodnie z cytowanymi zaleceniami, imatynib w dawce standardowej jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Philadelphia. W rekomendacji NICE dodano, że dotyczy to przewlekłej fazy choroby. Imatynib zalecany jest u pacjentów opornych na leczenie lub wykazujących nietolerancję wcześniejszej terapii. Rekomendowane jest włączenie do terapii imatynibu w sytuacji, gdy stwierdza się progresję choroby. W rekomendacji NICE z 2012 roku nie rekomenduje się podawania wysokich dawek imatynibu w leczeniu szybko postępującej przewlekłej białaczki szpikowej.

Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 20 rekomendacji finansowych opublikowanych przez NHS, PBAC, CED, HAS oraz Ministry of Health and Long-Term Care Ontario. 13 pozytywnych rekomendacji finansowych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: przewlekła białaczka szpikowa (CML), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+), nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), agresywna mastocytoza systemowa (ASM) oraz choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD). 7 rekomendacji negatywnych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy

(HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD), agresywna mastocytoza systemowa (ASM), nowotwory podścieliska układu pokarmowego.

Dane NFZ

Ze względu na brak danych dotyczących wysokości finansowania imatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych nie można sporządzić wiarygodnej oceny wpływu na budżet.

Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert kliniczny ze względu na deklarowany brak dostępu do odpowiednich danych nie opowiedział się jednoznacznie za dalszym finansowaniem bądź zaprzestaniem finansowania imatynibu w przedmiotowym wskazaniach.

8. Piśmiennictwo

- Advani 2010**
Advani AS, Tiu R, Sauntharajah Y, Maciejewski J, Copelan EA, Sobecks R, Sekeres MA, Bates J, Rush ML, Tripp B, Salvado A, Noon E, Howard M, Jin T, Hsi E, Egorin MJ, Lim K, Cotta CV, Price C, Kalaycio M: A Phase 1 study of imatinib mesylate in combination with cytarabine and daunorubicin for c-kit positive relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(12):1622-6.
- Apperley 2002**
Apperley J.F, Gardembas M, Melo J.V, Russell-Jones R, Bain B.J, Baxter E.J, Chase A, Chessells J.M, Colombat M, Dearden C.E, Dimitrijevic S, Mahon F.-X, Marin D, Nikolova Z, Olavarria E, Silberman S, Schultheis B, Cross N.C.P, Goldman J.M: Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *New England Journal of Medicine.* 347 (7) (pp 481-487), 2002. Date of Publication: 15 Aug 2002.
- Arefi 2012**
Arefi M, Garcia JL, Briz MM, de Arriba F, Rodríguez JN, Martín-Núñez G, Martínez J, López J, Suárez JG, Moreno MJ, Merino MA, Gutiérrez NC, Hernández-Rivas JM: Response to imatinib mesylate in patients with hypereosinophilic syndrome. *Int J Hematol.* 2012;96(3):320-6.
- Bastie 2004**
Bastie JN, Garcia I, Terré C, Cross NC, Mahon FX, Castaigne S: Lack of response to imatinib mesylate in a patient with accelerated phase myeloproliferative disorder with rearrangement of the platelet-derived growth factor receptor beta-gene. *Haematologica* 2004;89(10):1263-4.
- Bautista-Quach 2013**
Bautista-Quach M.A, Booth C.L, Kheradpour A, Zuppan C.W, Rowsell E.H, Weiss L, Wang J: Mast cell sarcoma in an infant: A case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2013;35(4):315-320.
- BCSH**
Recommendations for the Management of BCR-ABL-positive Chronic Myeloid Leukaemia British Committee for Standards in Haematology.
- Brandwein 2011**
Brandwein JM, Hedley DW, Chow S, Schimmer AD, Yee KW, Schuh AC, Gupta V, Xu W, Kamel-Reid S, Minden MD: A phase I/II study of imatinib plus reinduction therapy for c-kit-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia: inhibition of Akt activation correlates with complete response. *Leukemia* 2011;25(6):945-52.
- Breccia 2006**
Breccia M, Russo E, De Propriis M.S, Frustaci A, Alimena G: Atypical chronic myeloid leukaemia with CD117-positive blast cells treated with imatinib: A report of two cases. *Acta Haematologica* 2006;116(3):211-212.
- CCO 2004**
Walker I, Makarski A, Stevens A, Meyer M.R and Members of the Hematology Disease Site Group, Cancer Center Ontario: Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with imatinib, 2004
- CED 2007**
Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Imatinib (for CML), 2007
- CED 2011**
Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Imatinib for acute lymphoblastic leukemia (ALL), 2011
- Chevallier 2009**
Chevallier P, Hunault-Berger M, Larosa F, Dauriac C, Garand R, Harousseau JL: A phase II trial of high-dose imatinib mesylate for relapsed or refractory c-kit positive and Bcr-Abl negative acute myeloid leukaemia: the AFR-15 trial. *Leuk Res.* 2009;33(8):1124-6.
- Cho 2007**
Cho B.S, Kim H.J, Lee S, Eom K.S, Min W.S, Lee J.W, Kim C.C: Successful interim therapy with imatinib prior to allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2007;79(2):170-3.
- Cho 2012**
Cho J.H, Hur M, Moon H.W, Yun Y.M, Ko Y.S, Kim W.S, Lee M.H: Therapy-related acute leukemia with mixed phenotype and t(9;22)(q32;q11.2): a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2012;43(4):605-9.
- Choi 2004**
Choi I.K, Kim B.S, Lee K.A, Ryu S, Seo H.Y, Sul H, Choi J.G, Sung H.J, Park K.H, Yoon S.Y, Oh S.C, Seo J.H, Choi C.W, Shin S.W, Yoon S.Y, Cho Y, Kim Y.K, Kim Y.H, Kim J.S: Efficacy of imatinib mesylate (STI571) in chronic neutrophilic leukemia with t(15;19): case report. *Am J Hematol.* 2004;77(4):366-9.
- Chow 2005**
Chow KU, Nowak D, Hofmann W, Schneider B, W-K Hofmann: Imatinib induces apoptosis in CLL lymphocytes with high expression of Par-4. *Leukemia* 2005; 19:1103–1105.

- Cortes 2003** Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, A bitar M, Rios MB, Talpaz M, Garcia-Manero G, Faderl S, Letvak L, Salvado A, Kantarjian H: Results of imatinib mesylate therapy in patients with refractory or recurrent acute myeloid leukemia, high-risk myelodysplastic syndrome, and myeloproliferative disorders. *Cancer* 2003;97(11):2760-6.
- Craig 2008** Craig J, Walker K, Sales M, Cunningham J, Gelly K, Pippard M.J, Tauro S: Sequential tyrosine kinase inh bitor therapy: Sustained disease remission in Philadelphia-positive erythroleukaemia. *British Journal of Haematology* 2008;142(4):674-675.
- Dai 2012** Dai H.P, Xue Y.Q, Wu L.L, Pan J.L, Gong Y.L, Wu Y.F, Zhang J, Wu D.P, Chen S.N: p210 BCR/ABL1 as a secondary change in a patient with acute myelomonocytic leukemia (M4Eo) with inv(16). *Int J Hematol.* 2012;96(6):814-7.
- Dalal 2007** Dalal B.I, Horsman D.E, Bruyere H, Forrest D.L: Imatin b mesylate responsiveness in aggressive systemic mastocytosis : Novel association with a platelet derived growth factor receptor beta mutation. *American Journal of Hematology* 2007;82(1):77-79.
- David 2007** David M, Cross N.C, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, Gardembas M, Goldman J.M, Grand F, Hughes G, Huguet F, Lavender L, McArthur G.A, Mahon F.X, Massimini G, Melo J, Rousselot P, Russell-Jones R.J, Seymour JF, Smith G, Stark A, Waghorn K, Nikolova Z, Apperley J.F: Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;109(1):61-4.
- Domaszyńska 2011** Domaszyńska A [red]: Wielka interna, Hematologia. Medical Tr bune Polska, Warszawa 2011
- Domaszyńska 2008** Domaszyńska A, Robak T [red.]: Podstawy hematologii, Lublin 2008.
- Freilone 2009** Freilone R, Falco P, Aitoro G, Cuttica A, Foli C, Pollio B, Giroto M: Myeloproliferative disease coexisting with cronic lymphocytic leukemia is a rare event: The report of three case. *Haematologica. Conference: 42 Congress of the Italian Society of Hematology Milano Italy. Conference publication. Hematologica* 2009;94(4).
- Gebhardt 2009** Gebhardt C, Averbek M, Paasch U, Ugurel S, Kurzen H, Stumpp P, Simon JC, Treudler R: A case of cutaneous Rosai-Dorfman disease refractory to imatin b therapy. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):571-4.
- Han 2006** Han X, Medeiros L.J, Abruzzo L.V, Jones D, Lin P: Chronic Myeloproliferative Diseases With the t(5;12)(q33;p13). *Am J Clin Pathol* 2006;125:49-56.
- HAS 2007** HAS TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion, Glivec
- HAS 2007 (2)** HAS TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion, Glivec
- HAS 2009** HAS TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion, Glivec
- Hasselbach 2003** Hasselbalch H.C, Bjerrum O.W, Jensen B.A, Clausen N.T, Hansen P.B, Birgens H, Therkildsen M.H, Ralfkiaer E: Imatin b mesylate in idiopathic and postpolycythemic myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2003;74(4):238-42.
- Hebb 2011** Hebb J, Assouline S, Rousseau C, Desjardins P, Caplan S, Egorin M.J, Amrein L, Aloyz R, Panasci L: A phase I study of imatinib mesylate in combination with chlorambucil in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011;68(3):643-651.
- Ichikawa 2012** Ich kawa K, Aritaka N, Sekiguchi Y, Sugimoto K.J, Imai H, Komatsu N, Noguchi M: C-kit-positive acute myelogenous leukemia effectively treated with imatin b: a case report and review of the literature. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(4):762-4.
- Iyama 2008** Iyama S, Matsunaga T, Sato T, Murase K, Araki N, Takimoto R, Kobune M, Sagawa T, Takayama T, Niitsu Y: Successful treatment of chronic myeloproliferative disease-unclassifiable (CMPD-U) with no chromosomal abnormalities by imatinib mesylate. *Intern Med.* 2008;47(8):791-4.
- Jentsch-Ullrich 2004** Jentsch-Ullrich K, Pelz AF, Braun H, Koenigsmann M, Mohren M, Wieacker P, Franke A: Complete molecular remission in a patient with Philadelphia-chromosome positive acute myeloid leukemia after conventional therapy and imatin b. *Haematologica* 2004;89(5):49-51.
- Kindler 2003** Kindler T, Breitenbuecher F, Marx A, Hess G, Gschaidmeier H, Gamm H, Kirkpatrick CJ, Huber C, Fischer T: Sustained complete hematologic remission after administration of the tyrosine kinase

- inh bitor imatinib mesylate in a patient with refractory, secondary AML. *Blood*. 2003;101(8):2960-2.
- Kindler 2004** Kindler T, Breitenbuecher F, Marx A, Beck J, Hess G, Weinkauff B, Duyster J, Peschel C, Kirkpatrick CJ, Theobald M, Gschaidmeier H, Huber C, Fischer T: Efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103(10):3644-54.
- Klion 2004** Klion A.D, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, Metcalfe D.D, Dunbar C, Nutman T.B: Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103(2):473-8.
- Ma 2011** Ma H.B, Xu X, Liu W.P, Chang H, Zeng F, Wang Y.C: Successful treatment of mast cell sarcoma of the uterus with imatinib. *Int J Hematol*. 2011;94(5):491-4.
- Malagola 2005** Malagola M, Martinelli G, Rondoni M, Paolini S, Gaitani S, Arpinati M, Piccaluga P.P, Amabile M, Basi C, Ottaviani E, Candoni A, Gottardi E, Cilloni D, Bocchia M, Saglio G, Lauria F, Fanin R, Visani G, Marrè M.C, Maderna M, Rancati F, Vinaccia V, Russo D, Baccarani M: Imatinib mesylate in the treatment of c-kit-positive acute myeloid leukemia: is this the real target? *Blood* 2005; 105: 904-905.
- Matuses 2011** Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, Attarbaschi A, Hopfinger G, Ashley S, Bene MC, Porwit A, Orfao A, Lemez P, Schabath R, Ludwig WD: Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011;117(11):3163-71.
- Mital 2011** Mital A, Piskorz A, Lewandowski K, Wasag B, Limon J, Hellmann A: A case of mast cell leukaemia with exon 9 KIT mutation and good response to imatinib. *European Journal of Haematology* 2011;86(6):531-535.
- NHS 2002** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Summary of Recommendation No. 01/02, Imatinib Mesylate (Glivec®)
- NHS 2007** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 429/07. imatynib (Glivec), listopad 2007
- NHS 2007 (2)** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 427/07. imatyn b (Glivec), listopad 2007
- NHS 2007 (4)** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 428/07. imatynib (Glivec), listopad 2007
- NHS 2007(3)** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 430/07. imatyn b (Glivec), listopad 2007
- NICE 2003** Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia, Technology Appraisal 70, wrzesień 2003
- NICE 2012** 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, NICE technology appraisal guidance 241, styczeń 2012
- NICE 2012 (2)** Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70), NICE technology appraisal guidance 251, kwiecień 2012
- Ogbogu 2009** Ogbogu P.U, Bochner B.S, Butterfield J.H, Gleich G.J, Huss-Marp J, Kahn J.E, Leiferman K.M, Nutman T.B, Pfaf F, Ring J, Rothenberg M.E, Roufosse F, Sajous M.H, Sheikh J, Simon D, Simon H.U, Stein M.L, Wardlaw A, Weller P.F, Klion A.D: Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1320-1325.
- Ontario 2013** Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications, Ministry of Health and Long-Term Care, Exceptional Access Program, Ontario 2013
- Pagano 2008** Pagano L, Valentini CG, Caira M, Rondoni M, Van Lint MT, Candoni A, Allione B, Cattaneo C, Marbello L, Caramatti C, Pogliani EM, Iannitto E, Giona F, Ferrara F, Invernizzi R, Fanci R, Lunghi M, Fianchi L, Sanpaolo G, Stefani PM, Pulsoni A, Martinelli G, Leone G, Musto P: Advanced mast cell disease: an Italian Hematological Multicenter experience. *Int J Hematol*. 2008;88(5):483-8.

- Pardanani 2006** Pardanani A, Ketterling R.P, Li C-Y, Patna k M.M, Wolanskyj A.P, Elliott M.A, Camoriano J.K, Butterfield J.H, Dewald G.W, Tefferi A: FIP1L1-PDGFR α in eosinophilic disorders: Prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leukemia Research* 2006;30(8):965-970.
- PBAC 2005** JULY 2005 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS
- PBAC 2006** November 2006 PBAC Outcomes – Positive Recommendations
- PBAC 2007** JULY 2007 PBAC OUTCOMES - "1st time" Decisions not to Recommend
- PBAC 2007 (2)** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec®, lipiec 2007 (ALL)
- PBAC 2007 (3)** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec, lipiec 2007 (HES/CEL)
- PBAC 2008** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec, marzec 2008
- PBAC 2008 (2)** March 2008 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS
- PBAC 2009** NOVEMBER 2009 PBAC MEETING OUTCOMES – 1st time decisions not to recommend
- PBAC 2012 (2)** NOVEMBER 2012 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations
- Piccaluga 2007** Piccaluga P.P, Malagola M, Rondoni M, Arpinati M, Paolini S, Candoni A, Fanin R, Messa E, Pirrotta M.T, Lauria F, Visani G, Alberti D, Rancati F, Vinaccia V, Russo D, Saglio G, Baccarani M, Martinelli G: Imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed or refractory/resistant c-KIT positive acute myeloid leukemia. Results of an Italian Multicentric Phase II Study. *Haematologica* 2007;92(12):1721-2.
- Pompetti 2007** Pompetti F, Spadano A, Sau A, Mennucci A, Russo R, Catinella V, Franchi PG, Calabrese G, Palka G, Fioritoni G, Iacone A: Long-term remission in BCR/ABL-positive AML-M6 patient treated with Imatinib Mesylate. *Leuk Res.* 2007;31(4):563-7.
- Schalk 2009** Schalk E, Neum S, Kranz S, Scheinpflug K, Mohren M: Long-term remission in a patient with BCR/ABL-positive acute myeloid leukaemia on maintenance therapy with imatinib. *Leukemia Research* 2009;33(3):6-7.
- Schittenhelm 2003** Schittenhelm M, Aichele O, Kröber SM, Brümmendorf T, Kanz L, Denzlinger C: Complete remission of third recurrence of acute myeloid leukemia after treatment with imatinib (STI-571). *Leuk Lymphoma* 2003;44(7):1251-3.
- Selvi 2013** Selvi N, Kaymaz B.T, Sahin H.H, Pehlivan M, Aktan C, Dalmizrak A, Inalpolat E, Kosova B, Yilmaz M, Okan V, Saydam G: Two cases with hypereosinophilic syndrome shown with real-time PCR and responding well to imatinib treatment. *Molecular Biology Reports* 2013;40(2):1591-1597.
- Sun 2012** Sun J, Wang Z, Luo Y, Tan Y, Allan DS, Huang H: Prolonged survival with imatinib mesylate combined with chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation in de novo Ph+ acute myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2012;127(3):143-8.
- Szczekli k A 2012** Szczekli k A [red.]: *Choroby wewnętrzne 2012, Medycyna Praktyczna*
- Tefferi 2006** Tefferi A, Elliott M.A, Pardanani A: Atypical Myeloproliferative Disorders: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):553-563.
- Trempat 2003** Trempat P, Villalva C, Laurent G, Armstrong F, Delsol G, Dastugue N, Brousset P: Chronic myeloproliferative disorders with rearrangement of the platelet-derived growth factor alpha receptor: A new clinical target for STI571/Glivec. *Oncogene* 2003; 22(36):5702-5706.
- Utikal 2007** Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, Erben P, Reiter A, Hochhaus A, Nebe T, Hildenbrand R, Haberkorn U, Goerdts S, Schadendorf D: Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):736-40.
- Védy 2010** Védy D, Muehlethaler D, Rausch T, Stalder M, Jotterand M, Spertini O: Acute myeloid leukemia with myeloid sarcoma and eosinophilia: prolonged remission and molecular response to imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28(3):33-5.
- Wang 2011** Wang H.Y, Thorson J.A, Broome H.E, Rashidi H.H, Curtin P.T, Dell'Aquila M.L: t(4;22)(q12;q11.2) involving presumptive platelet-derived growth factor receptor A and break cluster region in a patient with mixed phenotype acute leukemia. *Hum Pathol.* 2011;42(12):2029-36.

- Wittman 2004** Wittman B, Horan J, Baxter J, Goldberg J, Felgar R, Baylor E, Cromwell B, Cross N, Bennett J.M: A 2-year-old with atypical CML with a t(5;12)(q33;p13) treated successfully with imatinib mesylate. Leukemia Research 2004; 28(1):65-69.
- Wrobel 2003** Wrobel T, Mazur G, Lindner K, Kuliczkowski K: Imatinib in the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia - A case report. Acta Haematologica Polonica 2003;34(4):519-523.

9. Załączniki

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 8 sierpnia 2013 r. MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 28 sierpnia 2013 r znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13
- Załącznik 3.** Opinie ekspertów
- Załącznik 4.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 5.** Strategie wyszukiwania publikacji
- Załącznik 6.** Diagram metodologii włączania badań
- Załącznik 7.** Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy