



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Mitoksantron**  
**we wskazaniu:**

leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.2.2020

(Aktualizacja dowodów naukowych z Opinii RP nr 400/2017 z dnia 11.12.2017 r.)

Data ukończenia: 5 listopada 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców *nie dotyczy.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy..*

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

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	9
3.4. Podsumowanie .....	9
<b>4. Źródła.....</b>	<b>10</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>11</b>
5.1. Wykaz leków zawierających mitoksantron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	11
5.3. Publikacje wykluczone z przeglądu na etapie analizy pełnych tekstów.....	12

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację dowodów naukowych zawartych w Opinii Rady Przejrzystości nr 400/2017. W dniu 11.12.2017 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 400/2017 (nr w BIP 171/2017) w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mitoksantronum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzedniej Opinii RP w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w Opinii RP z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- European Society for Medical Oncology ([www.esmo.org](http://www.esmo.org)),
- National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ([www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)),
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej ([www.ptohd.pl](http://www.ptohd.pl)),
- <https://onkologia-dziecieca.pl/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>PTOK, 2020</b> (polskie)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych.</b></p> <p>W wytycznej wskazano również leczenie choroby odpornej i nawrotowej (w dokumencie nie wskazano wprost czy wytyczne odnoszą się do populacji dzieci, dorosłych, czy też dzieci i dorosłych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT u wszystkich chorych, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji (IIA);</li> <li>• Podejmując decyzję dotyczącą wyboru terapii ratunkowej, należy uwzględnić: rodzaj i uzyskaną odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie, czas trwania odpowiedzi, wiek chorego i podtyp choroby, a także dostęp do nowych terapii i badań klinicznych (IIA);</li> <li>• W leczeniu ratunkowym oporności i nawrotów B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. W przypadku ekspresji antygenu CD20 na powierzchni limfoblastów w terapii można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM (fludarabina+cytarabina+mitoksantron) i FLAG-Ida (IIA);</li> <li>• Do przeciwciał monoklonalnych, które zostały zarejestrowane w leczeniu odpornej i nawrotowej B-ALL, należą inotuzumab ozogamycyny — przeciwciało anty-CD22 związane z kalicheamycyną — oraz blinatumumab — przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciw antygenowi CD19 i CD3, które angażuje limfocyty T w niszczenie komórek z ekspresją CD19. Rekomendacje dotyczące prowadzenia leczenia ratunkowego z użyciem jednego z tych przeciwciał są oparte na prospektywnych, randomizowanych badaniach, w których udokumentowano wyższą skuteczność zarówno inotuzumabu ozogamycyny, jak i blinatumumabu w porównaniu z powszechnie stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej (IA);</li> <li>• W postaciach opornych na leczenie oraz nawrotowych T-ALL w leczeniu można zastosować nelarabinę, która jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny (IIA).</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> nie wskazano.</p>
<p><b>NCCN, 2020</b> (amerykańskie)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.</b></p> <p><u>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia pierwszego nawrotu choroby w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesny lub późny pierwszy nawrót choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowane), lub</li> <li>✓ terapia systemowa (patrz niżej: <i>Terapia systemowa</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na powtórne leczenie oraz braku obecności minimalnej choroby resztkowej w terapii konsolidacyjnej należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowane),</li> <li>✓ blinatumumab,</li> <li>✓ chemioterapia (patrz niżej: <i>Terapia systemowa</i>),</li> </ul> <p>W dalszym leczeniu należy przeprowadzić HSCT, w przypadku pacjentów z wczesnym pierwszym nawrotem choroby, natomiast w przypadku pacjentów z późnym pierwszym nawrotem choroby należy zastosować terapię podtrzymującą (T?), należy rozważyć HSCT.</p> <p>W przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na powtórne leczenie oraz obecności minimalnej choroby resztkowej w terapii konsolidacyjnej należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowane),</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ blinatumomab,</li> <li>✓ chemioterapia (patrz niżej: Terapia systemowa),</li> <li>✓ tisagenlecleucel,</li> <li>✓ inotuzumab,</li> </ul> <p>W dalszym leczeniu należy przeprowadzić HSCT.</p> <p>W przypadku osiągnięcia odpowiedzi mniejszej niż całkowita odpowiedź na leczenie w terapii konsolidacyjnej należy zastosować Schemat leczenia choroby wielokrotnie nawracającej / opornej na leczenie (patrz niżej).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszy nawrót choroby, po HSCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowane),</li> <li>✓ terapia systemowa (patrz niżej: Terapia systemowa),</li> <li>✓ blinatumomab,</li> <li>✓ tisagenlecleucel,</li> <li>✓ inotuzumab,</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na powtórne leczenie w terapii konsolidacyjnej należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ rozważyć drugi HSCT.</li> </ul> <p>W przypadku W przypadku osiągnięcia odpowiedzi mniejszej niż całkowita odpowiedź na leczenie w terapii konsolidacyjnej należy zastosować Schemat leczenia choroby wielokrotnie nawracającej / opornej na leczenie (patrz niżej).</p> <p><u>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia pierwszego nawrotu choroby w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych T:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym (preferowane), lub</li> <li>• chemioterapia (patrz niżej: <i>Terapia systemowa</i>).</li> </ul> <p>W przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na powtórne leczenie w terapii konsolidacyjnej należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym (preferowane), lub</li> <li>• chemioterapia (patrz niżej: <i>Terapia systemowa</i>).</li> </ul> <p>W dalszym leczeniu należy przeprowadzić HSCT.</p> <p>W przypadku osiągnięcia odpowiedzi mniejszej niż całkowita odpowiedź na leczenie w terapii konsolidacyjnej należy zastosować <i>Schemat leczenia choroby wielokrotnie nawracającej / opornej na leczenie</i> (patrz niżej).</p> <p>-----</p> <p><i>Schemat leczenia choroby wielokrotnie nawracającej / opornej na leczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym (preferowane), lub</li> <li>• chemioterapia (patrz niżej: <i>Terapia systemowa</i>),</li> <li>• blinatumomab (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z prekursorowych komórek B),</li> <li>• tisagenlecleucel (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z prekursorowych komórek B),</li> <li>• inotuzumab (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z prekursorowych komórek B),</li> </ul> <p>W przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie w terapii konsolidacyjnej należy przeprowadzić HSCT.</p> <p>W przypadku osiągnięcia odpowiedzi mniejszej niż całkowita odpowiedź na leczenie w terapii konsolidacyjnej należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosować alternatywną terapię (patrz niżej), i/lub</li> <li>• najlepszą opiekę wspierającą i opiekę paliatywną.</li> </ul> <p><i>Terapia systemowa:</i></p> <p>Schematy leczenia nawrotowej / opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph - : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ preferowane: udział w badaniu klinicznym,</li> <li>✓ inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ protokół UKALL R3 <i>backbone chemotherapy</i> (schemat leczenia zawierający m.in.: <b>mitoksantron</b>),</li> <li>○ protokół COG AALL01P2,</li> <li>○ protokół ALL-REZ BFM 90,</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o protokół COG AALL07P1,</li> <li>o blinatumomab,</li> <li>o tisagenlecleucel (choroba oporna na leczenie lub co najmniej 2 nawrót choroby),</li> <li>o inotuzumab ozogamycyny,</li> <li>o zawierające kłofarabinę (np. kłofarabina + cyklofosfamid + etopozyd),</li> <li>o zawierające fludarabinę: FLAG-IDA (fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna),</li> <li>o zawierające wysokie dawki cytarabiny (np. wysoka dawka cytarabiny + pegaspargaza),</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph + : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ preferowane: udział w badaniu klinicznym,</li> <li>✓ inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>o <i>backbone chemotherapy</i> + inh bitor kinazy tyrozynowej oraz HSCT po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi na leczenie,</li> <li>o schematy wymienione w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej bez obecności chromosomu Philadelphia (Ph -) mogą być rozważone w przypadku pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph +) – stosowane w połączeniu z inhibitorami kinazy tyrozynowej (dasatynib, imatyn b),</li> <li>o blinatumomab (w przypadku nietolerancji inhibitorów kinazy tyrozynowej lub w przypadku nawrotu choroby po leczeniu nimi),</li> <li>o tisagenlecleucel (w przypadku nietolerancji inhibitorów kinazy tyrozynowej, w przypadku nawrotu choroby po leczeniu nimi lub w przypadku nawrotu choroby po HSCT),</li> <li>o inotuzumab ozogamycyny (w przypadku nietolerancji inhibitorów kinazy tyrozynowej lub w przypadku nawrotu choroby po leczeniu nimi).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><b>Siła rekomendacji</b>  <b>Poziom dowodów:</b> 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne opublikowane od 2017 roku: polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku (PTOK) oraz amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 roku (NCCN). We wszystkich dokumentach mitoksantron wymieniany jest jako składowa niektórych schematów, będących wymienianymi jako opcje leczenia nawrotowej / odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających mitoksantron w leczeniu wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.10.2020 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2017, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.7.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pediatryczna ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej.

**Interwencja:** mitoksantron.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno pierwotne badanie kliniczne, porównujące mitoksantron z idarubicyną w leczeniu na etapie indukcji (Parker 2019).

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Parker 2019, NCT00967057 (ALLR3)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Manchester University NHS Foundation Trust, UK, European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development, and demonstration (grant 278514–IntReALL).	Badanie: - wielośrodkowe, - liczba ramion - dwa, - randomizowane dla etapu leczenia indukcyjnego*, - otwarte, - typ hipotezy: brak, - okres obserwacji: mediana 84 mies., - interwencja na etapie indukcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mitoksantron:</li> <li>• idarubicyna</li> </ul> - inne – Dalszy etap badania klinicznego ALLR3, interwencjami w fazie przedłużonej były: przeszczep komórek macierzystych (SCT) i chemioterapia	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 1-18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną, późny nawrót  <u>Liczba pacjentów*</u> Grupa mitoksantronu: 173 Grupa idarubicyny: 55	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)  <u>Pierwszorzędowy dla fazy przedłużonej obserwacji**:</u> - PFS dla pacjentów stratyfikowanych pod względem poziomu MRD***  <u>Pozostałe dla fazy przedłużonej obserwacji**:</u> - przeżycie całkowite (OS) i PFS w grupach ryzyka pod względem otrzymanej interwencji (w fazie przedłużonej – SCT lub chemioterapia)
Skróty: MRD – minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease), OS – przeżycie całkowite (overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (progression-free survival), SCT – przeszczep komórek macierzystych (stem cells transplantation)			
* w trakcie badania randomizację przerwano ze względu na wykazywaną przez mitoksantron istotną przewagę nad idarubicyną pod względem PFS i OS. Po zakończeniu randomizacji do zakończenia badania pacjenci otrzymywali mitoksantron.			
** zdefiniowany po zamknięciu randomizacji			
*** Ewaluacja MRD na końcu etapu leczenia indukcyjnego jako kryterium do wyboru dalszego leczenia (przeszczep komórek macierzystych lub chemioterapia)			

Publikacja Parker 2019 stanowi opisanie kolejnych etapów badania klinicznego ALLR3 (i analizy punktu pierwszorzędowego – ewaluacji MRD), które było przedstawione wcześniej w dokumencie nr OT.4321.7.2017,



do którego niniejsze opracowanie stanowi aneks. Artykuł skupia się na wynikach dla leczenia w dalszych etapach, niż ten w którym zastosowano mitoksantron, tj. w etapie indukcji, zawiera jednak wyniki dla mitoksantronu dla liczniejszej populacji i dłuższego okresu obserwacji niż były opisane we wcześniejszej analizie w zakresie punktów przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego. Poniżej zaprezentowano jedynie wyniki które odnosiły się do efektywności mitoksantron (i komparatora – idarubicyny).

#### Ograniczenia:

- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną;
- badanie Parker 2019 opisywało głównie wyniki z dalszych etapów leczenia niż indukcyjne (w ramach którego stosowano mitoksantron lub idarubicynę), w grupach stratyfikowanych pod względem poziomu MRD po leczeniu indukcyjnym.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W publikacji *Parker 2019* w której mediana czasu obserwacji wyniosła 84 miesiące, wystąpiły trzy (1%) niepowodzenia leczenia na etapie indukcji, pięć (2%) zgonów podczas etapu indukcji, oraz 220 (97%) pacjentów osiągnęło całkowitą remisję po raz drugi. W grupie leczonyj mitoksantronem mediana wieku wynosiła 10,1 lat, a średnia 10,5 lat; w grupie idarubicyny mediana wieku wynosiła 9,6 lat, a średnia 10,1 lat.

Raportowany 5-letni PFS był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów leczonych mitoksantronem niż u pacjentów leczonych idarubicyną (66% [95% CI: 58-73] vs 46% [95% CI: 33-59];  $p=0,0098$ ). W zakresie OS nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami (75% [95% CI: 67-81] vs. 63% [95% CI: 49-74];  $p = 0,10$ ). Autorzy wskazują, że wyniki dla są zgodne z wcześniejszymi rezultatami (choć nie uzyskano istotności statystycznej dla różnicy OS) z krótszego okresu obserwacji z randomizowanego etapu badania ALLR3.

Ponadto, MRD na niskim poziomie ( $<10^{-4}$  komórek) miało 63/147 (43%) pacjentów leczonych mitoksantronem oraz 19/46 (41%) pacjentów leczonych idarubicyną, natomiast MRD na wysokim poziomie ( $\geq 10^{-4}$  komórek) u 84/147 (57%) i 26/46 (57%) pacjentów odpowiednio w grupach.

### 3.4. Podsumowanie

W ramach badania klinicznego ALLR3 zarówno w publikacji opisanej w poprzednim opracowaniu (*Parker 2010*) jak i w wyżej opisanej publikacji *Parker 2019* wyniki są zgodne pod względem PFS, w obu artykułach wskazano istotną statystycznie przewagę mitoksantron nad idarubicyną. W zakresie OS również mitoksantron miał przewagę nad idarubicyną jednak w tyko w *Parker 2010* osiągnięto istotność statystyczną.

## 4. Źródła

### Badania

Parker 2019 Parker C. et al. Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. *Lancet Haematol* 2019; 6: e204–16

### Rekomendacje kliniczne

NCCN NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021 – October 22, 2020

PTOK Czyż A., Giebel S., 2.4. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory, 2020

### Pozostałe publikacje

Opinia RP 400/2017 Opinia Rady Przejrzystości nr 400/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie substancji czynnej mitoksantronum we wskazaniach pozarejestrycyjnych: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Parker 2010 Parker C. et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010 Dec 11; 376(9757): 2009–2017. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8.

ChPL Mitoksantron Accord Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoksantron Accord

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających mitoksantron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Zamieszczony wykaz zawiera produkty lecznicze zidentyfikowane w Obwieszczeniu MZ z dnia 18.02.2020 r. Na Obwieszczeniach MZ opublikowanych później (tzn. 24.08.2020 r. oraz 21.10.2020 r.) nie zidentyfikowano produktów leczniczych zawierających mitoksantron.

**Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r.**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1141.0, Mitoxantronum</b>							
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991238872	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991238896	118,80	124,74	113,40	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	<b>Search:</b> #3 and #4 and #7 and #8 <b>Filters:</b> from 2017/1/1 - 2020/10/16 <b>Sort by:</b> Most Recent	7
#9	<b>Search:</b> #3 and #4 and #7 and #8 <b>Sort by:</b> Most Recent	47
#8	<b>Search:</b> child*[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR adolescen*[Title/Abstract] <b>Sort by:</b> Most Recent	2 114 160
#7	<b>Search:</b> #5 or #6 <b>Sort by:</b> Most Recent	41 516
#6	<b>Search:</b> "Acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "Acute lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract] <b>Sort by:</b> Most Recent	31 175
#5	<b>Search:</b> Acute lymphoblastic leukemia[MeSH Terms] <b>Sort by:</b> Most Recent	29 069
#4	<b>Search:</b> recurrence or recurrent or relapse or relapsed or refractory or resistant or resistance <b>Sort by:</b> Most Recent	2 040 532
#3	<b>Search:</b> #1 or #2 <b>Sort by:</b> Most Recent	6 292
#2	<b>Search:</b> "mitoxantrone"[MeSH Terms] <b>Sort by:</b> Most Recent	4 267
#1	<b>Search:</b> mitoxantron[Title/Abstract] OR mitoxantrone[Title/Abstract] <b>Sort by:</b> Most Recent	5 206

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(mitoxantron or mitoxantrone).ab,kw,ti.	5 936
#2	exp mitoxantrone/	19 834
#3	1 or 2	20 354
#4	(recurrence or recurrent or relapse or relapsed or refractory or resistant or resistance).af.	2 396 451
#5	exp acute lymphoblastic leukemia/	49 435
#6	("Acute lymphoblastic leukemia" or "Acute lymphoblastic leukaemia").ab,kw,ti.	38 702

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	5 or 6	55 520
#8	(child* or young or pediatr* or paediatr* or adolescen*).ab,kw,ti.	2 145 218
#9	3 and 4 and 7 and 8	230
#10	limit 9 to ((english or polish) and yr="2017 - 2020")	50

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 15.10.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(mitoxantrone or mitoxantron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 417
#2	MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees	517
#3	#1 or #2	1 417
#4	(recurrence or recurrent or relapse or relapsed or refractory or resistant or resistance) (Word variations have been searched)	178 156
#5	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1 133
#6	("Acute lymphoblastic leukemia" OR "Acute lymphoblastic leukaemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 632
#7	#5 or #6	2 925
#8	(child* OR young OR pediatr* OR paediatr* OR adolescen*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	305 320
#9	#3 and #4 and #7 and #8	21
#10	Custom Year Range: 2017-2020	5

### 5.3. Publikacje wykluczone z przeglądu na etapie analizy pełnych tekstów

**Tabela 7. Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów z przyczynami wykluczenia**

Publikacja	Powód wykluczenia
Burke MJ i in. Decitabine and Vorinostat with Chemotherapy in Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A TACL Pilot Study. <i>Clinical Cancer Research</i> / 2020;26(10):2297-2307	Ograniczone wyniki dla interwencji wnioskowanej