

**ANALIZA KLINICZNA  
Z ANALIZĄ PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**PONATYNIB (ICLUSIG®) W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ  
U KTÓRYCH WYSTĘPUJE OPORNOŚĆ NA LECZENIE  
INNymi INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ  
LUB ZASTOSOWANIE INNEGO NIŻ PONATYNIB  
INHIBITORA KINAZY TYROZYNOWEJ  
NIE JEST WŁAŚCIWE Z POWODÓW KLINICZNYCH**

Wersja 2.00



Analiza kliniczna powstała przy współudziale HTA Consulting oraz ARIAD Pharmaceuticals

Projekt zakończono: 10 grudnia 2015 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy z ramienia HTA Consulting:

[REDACTED] koordynacja prac, analiza problemu decyzyjnego, charakterystyki badań, włączanie badań, opis wyników, wnioski, dyskusja

[REDACTED] wyszukiwanie i opis wytycznych oraz rekomendacji finansowych, projektowanie strategii wyszukiwania, wstępne przeszukanie baz informacji medycznej, włączanie badań, PRISMA

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, ekstrakcja wyników z badań

[REDACTED] opis interwencji, przeszukanie baz informacji medycznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa, charakterystyki badań

Autorzy z ramienia ARIAD Pharmaceuticals:

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, korekta ekstrakcji, włączanie badań,

[REDACTED] ekstrakcja wyników z badań

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów, dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola ekstrakcji i obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.**

Podleśna 83  
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>12</b>
<b>1. CEL .....</b>	<b>16</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	16
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>17</b>
2.1. Definicja.....	17
2.2. Epidemiologia.....	17
2.2.1. Zapadalność.....	17
2.2.2. Chorobowość.....	18
2.2.3. Populacja docelowa .....	19
2.3. Etiopatogeneza .....	23
2.3.1. Czynniki etiologiczne.....	23
2.3.2. Patogeneza choroby .....	23
2.3.3. Oporność na imatynib i jej mechanizmy.....	24
2.4. Objawy i rozpoznanie.....	26
2.5. Historia naturalna choroby i rokowanie.....	26
2.5.1. Faza przewlekła .....	27
2.5.2. Faza akceleracji .....	27
2.5.3. Faza przełomu blastycznego .....	27
2.5.4. Rokowanie .....	28
2.6. Leczenie .....	28
2.6.1. Farmakoterapia.....	28
2.6.2. Przeszczep komórek krwiotwórczych.....	28
2.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie i punkty końcowe wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia CML.....	29
2.7.1. Odpowiedź cytogenetyczna .....	29
2.7.2. Odpowiedź hematologiczna .....	30
2.7.3. Odpowiedź molekularna.....	30
2.7.4. Nawrót.....	31
2.8. Czynniki prognostyczne .....	31
2.8.1. Systemy prognostyczne .....	31
2.8.2. Odpowiedź na leczenie .....	33
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>39</b>

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej.....	39
3.1.1. Zalecenia polskie .....	40
3.1.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych .....	42
3.1.3. Podsumowanie wytycznych .....	43
3.2. Status rejestracyjny .....	43
3.3. Implikacje statusu leku sierociego .....	44
3.4. Rekomendacje finansowe agencji HTA .....	45
3.5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych .....	49
3.5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	49
3.5.2. Założenia aktualnego programu lekowego.....	49
3.5.3. Założenia proponowanego programu lekowego.....	50
3.6. Praktyka kliniczna w Polsce .....	51
3.6.1. Dane ankietowe .....	52
3.6.2. Dane NFZ oraz POLTRANSPLANTU .....	55
3.7. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	55
3.8. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	58
3.8.1. Populacja docelowa .....	58
3.8.2. Interwencja.....	58
3.8.3. Komparatory.....	58
3.8.4. Punkty końcowe .....	59
3.9. Kierunki analiz .....	59
3.9.1. Analiza kliniczna.....	59
3.9.2. Analiza ekonomiczna .....	60
3.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	60
<b>4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI .....</b>	<b>62</b>
4.1. Ponatynib (Iclusig®).....	62
4.2. Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych .....	63
4.3. Hydroksymocznik (Hydroxyurea®, Hydroxycarbamid®).....	65
<b>5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>67</b>
5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	67
5.1.1. Kryteria włączenia .....	67
5.1.2. Kryteria wykluczenia .....	69
5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	69
5.2.1. Strategia wyszukiwania.....	69
5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	70
5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	70

5.2.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji.....	71
5.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	71
5.4.	Analiza statystyczna wyników.....	72
5.5.	Ocena siły dowodów naukowych.....	72
<b>6.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>73</b>
6.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	73
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	75
6.2.1.	Badania dla ponatynibu.....	75
6.2.2.	Badania dla alloSCT .....	78
6.2.3.	Podsumowanie charakterystyk.....	81
<b>7.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI DLA PONATYNIBU .....</b>	<b>84</b>
7.1.	Analiza skuteczności na podstawie badania PACE.....	84
7.1.1.	Faza przewlekła .....	84
7.1.2.	Faza akceleracji .....	87
7.1.3.	Faza kryzy blastycznej.....	90
7.2.	Analiza uzupełniająca na podstawie badania Cortes 2012 (I faza).....	92
7.2.1.	Faza przewlekła .....	93
7.2.2.	Faza akceleracji .....	95
7.2.3.	Faza kryzy blastycznej.....	97
<b>8.</b>	<b>ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PONATYNIBU .....</b>	<b>99</b>
8.1.	Analiza na podstawie badania PACE .....	99
8.1.1.	AE ogółem .....	99
8.1.2.	Poszczególne rodzaje AE .....	100
8.1.3.	Okluzyjne AE.....	104
8.2.	Analiza uzupełniająca na podstawie badania Cortes 2012 .....	106
8.2.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	106
8.2.2.	Poszczególne rodzaje AE .....	106
<b>9.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA KOMPparatorów .....</b>	<b>109</b>
9.1.	Analiza skuteczności alloSCT w fazie przewlekłej CML .....	109
9.2.	Analiza bezpieczeństwa alloSCT .....	110
<b>10.</b>	<b>PODSUMOWANIE WYNIKÓW .....</b>	<b>112</b>
10.1.	Analiza skuteczności.....	112
10.1.1.	Faza przewlekła .....	112
10.1.2.	Faza akceleracji .....	113
10.1.3.	Faza blastyczna .....	114

10.2. Analiza bezpieczeństwa .....	114
<b>11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>116</b>
11.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.....	116
11.1.1. Ponatynib .....	116
<b>12. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>120</b>
<b>13. WNIOSKI .....</b>	<b>121</b>
<b>14. OGRANICZENIA.....</b>	<b>122</b>
<b>15. DYSKUSJA .....</b>	<b>124</b>
<b>16. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>130</b>
<b>17. SPIS TABEL .....</b>	<b>143</b>
<b>18. SPIS ILUSTRACJI.....</b>	<b>146</b>
<b>19. ANEKS .....</b>	<b>147</b>
19.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej .....	147
19.2. Charakterystyki badań włączonych.....	155
19.2.1. Badania dla ponatynibu.....	155
19.2.2. Badania dla alloSCT .....	161
19.2.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy .....	167
19.3. Definicje poszczególnych punktów końcowych .....	168
19.4. Dodatkowe wyniki badania PACE.....	169
19.4.1. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa z badania PACE .....	169
19.5. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ponatynibu.....	177
19.6. Formularze do oceny wiarygodności badań .....	181
19.7. Formularze do ekstrakcji danych .....	181
19.8. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	181
19.9. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów .....	182
19.10. Tabela wykluczeń .....	185
19.11. Badania w toku .....	188

## INDEKS SKRÓTÓW

- ABR1** Gen ABL1 położony na chromosomie 9  
(*Abelson leukemia virus*)
- AE** Zdarzenie niepożądane  
(*Adverse Event*)
- AHS** Organizacja odpowiedzialna za służbę zdrowia w kanadyjskiej prowincji Alberta  
(*Alberta Health Services*)
- ALL** Ostra białaczka limfoblastyczna  
(*Acute lymphoblastic leukemia*)
- alloSCT** Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych  
(*Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)
- AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce  
(*Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland*)
- AP** Faza akceleracji CML  
(*Accelerated phase*)
- AWMSG** Walijska agencja HTA  
(*All Wales Medicines Strategy Group*)
- BCR** Gen BCR położony na chromosomie 22  
(*Break point cluster region*)
- bd** Brak danych
- BM** Szpik kostny  
(*Bone marrow*)
- BOSU** Bosutynib  
(*Bosutinib*)
- BP** Faza kryzy blastycznej CML  
(*Blast crisis*)
- BSC** Leczenie podtrzymujące  
(*Best Supportive Care*)
- CADTH** Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych  
(*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
- CCyR** Całkowita odpowiedź cytogenetyczna  
(*Complete cytogenetic response*)
- ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego  
(*Summary of Product Characteristics*)
- CHR** Całkowita odpowiedź hematologiczna  
(*Complete haematological response*)
- CI** Przedział ufności; przedział, w obrębie którego, z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia)  
(*Confidence Interval*)
- CML** Przewlekła białaczka szpikowa  
(*Chronic myeloid leukemia*)

<b>CMR</b>	Całkowita odpowiedź molekularna ( <i>Complete molecular response</i> )
<b>CP</b>	Faza przewlekła CML ( <i>Chronic phase</i> )
<b>CrI</b>	Przedział wiarygodności; odpowiednik przedziału ufności stosowany w metaanalizie sieciowej, ( <i>Credible Interval</i> )
<b>CsA</b>	Cyklosporyna A ( <i>Cyclosporine A</i> )
<b>DAZA</b>	Dazatynib ( <i>Dasatinib</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Kooperatywna Grupa Onkologiczna ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych ( <i>Event free survival</i> )
<b>ELN</b>	Europejska Sieć Białaczkowa ( <i>European LeukemiaNet</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EURO</b>	Skala pozwalająca na oszacowanie prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia CML ( <i>EURO scale</i> )
<b>EUTOS</b>	Skala pozwalająca na oszacowanie prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia CML ( <i>EUTOS scale</i> )
<b>FDA</b>	Agencja rejestracji w Stanach Zjednoczonych Ameryki ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ ( <i>Fluorescent in situ hybridization</i> )
<b>GRADE</b>	Skala oceny siły dowodów naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ( <i>Graft versus host disease</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HLA</b>	Ludzkie antygeny leukocytarne ( <i>Human leukocyte Antigens</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )



<b>IMA</b>	Imatynib ( <i>Imatinib</i> )
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji HTA ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>IS</b>	Skala międzynarodowa ( <i>International scale</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LHSC</b>	Londyńskie centrum nauki o zdrowiu ( <i>London Health Sciences Centre</i> )
<b>MA</b>	Kondycjonowanie mieloablacyjne ( <i>Myeloablative conditioning</i> )
<b>MaHR</b>	Większa odpowiedź hematologiczna ( <i>Major haematological response</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała
<b>mCyR</b>	Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna ( <i>Minor cytogenetic response</i> )
<b>MCyR</b>	Większa odpowiedź cytogenetyczna ( <i>Major cytogenetic response</i> )
<b>MHRA</b>	Agencja rejestrująca produkty lecznicze i leki w Wielkiej Brytanii ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>minCyR</b>	Minimalna odpowiedź cytogenetyczna ( <i>Minimal cytogenetic response</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MMR</b>	Większa odpowiedź molekularna ( <i>Major molecular response</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat ( <i>Methotrexate</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NCCN</b>	Narodowa sieć ośrodków onkologicznych ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>ND</b>	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
<b>NEL</b>	Brak objawów białaczki ( <i>No Evidence of Leukaemia</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )

<b>NILO</b>	Nilotynib ( <i>Nilotinib</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Statistically Not Significant</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>P-value</i> )
<b>P=IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>PACE</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Ponatinib Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [ALL] and CML Evaluation</i> )
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych ( <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA dla Leków ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PCyR</b>	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna ( <i>Partial Cytogenetic Response</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>Ph</b>	Chromosom Filadelfia ( <i>Filadelphia Chromosome</i> )
<b>PICO</b>	Akronim elementów pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PONA</b>	Ponatynib ( <i>Ponatinib</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne ( <i>Polish Society of Clinical Oncology</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków ( <i>European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>QD</b>	Raz dziennie ( <i>fac. Quaque die</i> )
<b>QT</b>	Odstęp QT – fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T, odzwierciedlający czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komór serca
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RIC</b>	Kondycjonowanie o zredukowanej intensywności ( <i>Reduced Intensity Conditioning</i> )
<b>RT PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą ( <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> )

- SAE** Ciężkie działanie niepożądane  
(*Serious Adverse Event*)
- SMC** Szkockie Konsorcjum Leków, agencja HTA dla Leków  
(*Scottish Medicines Consortium*)
- Sokal** Skala pozwalająca na oszacowanie prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia CML  
(*Sokal scale*)
- SRC** Mięsak  
(*Sarcoma*)
- TKI** Inhibitory kinazy tyrozynowej  
(*Tyrosine Kinase Inhibitors*)
- TLV** Szwedzka agencja HTA  
(*The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*)
- TNP** Tętnicze nadciśnienie płucne  
(*Pulmonary Hypertension*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)

# STRESZCZENIE

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponatynibu (PONA) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

## ■ Wprowadzenie

CML to złośliwy nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest rozrost pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku kostnego. **Dane epidemiologiczne wskazują, że CML jest chorobą ultraradką (chorobowość w krajach Unii Europejskiej szacowana na około 0,8/10 1000 osób).** U 95% chorych stwierdza się obecność aberracji chromosomowej, zwanej chromosomem Filadelfia. Powstanie chromosomu Filadelfia związane jest z translokacją chromosomową pomiędzy długimi ramionami chromosomów, skutkującą powstaniem białka fuzyjnego BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej, co z kolei prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórkowych oraz nagromadzenia złośliwych komórek w szpiku kostnym oraz we krwi obwodowej. W przebiegu choroby wyróżnia się 3 fazy: CP, AP oraz BP, przy czym możliwy jest również przebieg 2-fazowy, z bezpośrednią progresją z fazy przewlekłej do fazy kryzy blastycznej. Standardem terapii jest stosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), do których należą: imatynib, dazatynib, nilotynib, bozutylinib, a także ponatynib. Leki te nie pozwalają wprawdzie na całkowite wyleczenie, ale wpływają na wydłużenie przeżycia, kontrolę choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów. **Zarówno ponatynib, jak i dazatynib, nilotynib oraz bozutylinib mają w Europie status leków sierocych.**

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce lekiem 1. linii jest imatynib, po niepowodzeniu którego chorzy przechodzą do programu lekowego, w ramach którego otrzymują dazatynib lub nilotynib (2. linia leczenia). Terapia sekwencyjna DAZA-NILO lub NILO-DAZA po niepowodzeniu jednego z nich również jest możliwa (3. linia). U części pacjentów dochodzi do wystąpienia mutacji punktowych w obrębie domeny BCR-ABL, które skutkują powstaniem oporności na niektóre leki z grupy TKI. Szczególnym przykładem jest mutacja T315I, która warunkuje oporność zarówno na IMA, DAZA, jak i NILO, ale nie na PONA. Mutacja ta może pojawić się na każdym etapie terapii. Aktualnie, po niepowodzeniu wspomnianych trzech linii leczenia, a także w przypadku wystąpienia mutacji T315I, chorym pozostaje allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT). Jest to jedyna opcja dająca szansę na całkowite wyleczenie, aczkolwiek związana z dużym ryzykiem zgonu i powikłań. U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu stosowane jest najlepsze leczenie podtrzymujące, *Best Supportive Care* (BSC), w ramach którego zgodnie z opinią ekspertów, najczęściej stosowany jest hydroksymocznik. Pozytywna decyzja refundacyjna dla ponatynibu, umożliwiłaby kontynuację farmakoterapii za pomocą TKI, dzięki czemu lek ten będzie stanowił opcję konkurencyjną dla **alloSCT**. W chorobie zaawansowanej (fazy AP oraz BP) do wykonania przeszczepu dąży się u każdego chorego, u którego obserwowana jest poprawa hematologiczna, stąd w tej grupie pacjentów, terapia PONA stosowana będzie najpewniej jako leczenie pomostowe do alloSCT, zaś jedyną opcją konkurencyjną będzie **BSC**.

## Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących stosowania w populacji docelowej PONA oraz wybranych komparatorów, tj.: alloSCT (w fazie CP) oraz BSC (w każdej fazie choroby).

W ramach analizy klinicznej oceniano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do parametrów hematologicznych - w stopniu całkowitym (CHR) oraz większym (MaHR), cytogenetycznych - w stopniu większym (MCyR) oraz całkowitym (CCyR), molekularnych – w stopniu większym (MMR) oraz całkowitym (CMR), a także przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Oceniono również profil bezpieczeństwa poszczególnych opcji.

## Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem **2836** niepowtarzających się publikacji, z czego 1 pozycję, stanowiącą nieopublikowane materiały z badań otrzymano od zamawiającego. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **91** pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło **7** badań typu seria przypadków (*case series*), opublikowanych w **10** publikacjach.

Dwie spośród włączonych prac dotyczyły PONA, w 5 publikacjach opisano alloSCT. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania oceniającego skuteczność BSC, tj.: hydroksymocznika u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię TKI. Kryteria kwalifikacji badań włączonych obejmowały pacjentów nieskutecznie leczonych lub z nietolerancją terapii TKI, a także chorych z obecnością mutacji T315I. Z uwagi na brak miarodajnych badań oceniających skuteczność alloSCT u pacjentów z niepowodzeniem/nietolerancją  $\geq 2$  linii TKI zdecydowano się uwzględnić także badania w populacji mieszanej, obejmujące co najmniej połowę pacjentów leczonych uprzednio za pomocą dwóch leków z grupy TKI. Odnalezione badania miały zróżnicowaną wiarygodność w skali NICE (3 do 7 na 8 możliwych). Najwyższą wiarygodność uzyskały prace dotyczące ponatynibu, które poza prospektywnym kierunkiem obserwacji, charakteryzowały się stosunkowo dużą liczebnością.

## Wyniki analizy skuteczności

### Wyniki dla ponatynibu (badanie PACE)

**Chorzy z CML-CP:** W populacji pacjentów z CML (populacja ogólna) PONA pozwalał na uzyskanie I-rzędowego punktu końcowego, tj.: **MCyR** do 12 mies. terapii u 56% chorych (N = 267). Prawdopodobieństwo utrzymania uzyskanej odpowiedzi MCyR przez okres  $\geq 12$  oraz  $\geq 36$  mies. wynosiło odpowiednio 91% oraz 83%. **CHR** osiągnięto u 94% chorych, zaś **MMR** u 34%. Po roku oraz 3 latach terapii prawdopodobieństwo przeżycia ogółem (OS) wynosiło, odpowiednio 94% oraz 82%, zaś PFS wynosiło 80% oraz 61%, odpowiednio. Najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z mutacją T315I (N = 64), gdzie MCyR osiągnęto 70% leczonych, CCyR – 66% zaś MMR 56%.

**Chorzy z CML-AP:** W populacji ogólnej (N = 83), I-rzędowy punkt końcowy, **MaHR** do 6 mies. terapii uzyskało 55% leczonych ponatynibem, przy rocznym prawdopodobieństwie utrzymania tej odpowiedzi wynoszącym 48%. **MCyR** osiągnięto u 39% chorych, zaś **MMR** uzyskało 16% pacjentów. Po roku terapii prawdopodobieństwo **OS** wynosiło

84% zaś **PFS** - 55%. Najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z mutacją T315I (N = 18), gdzie **MCyR** osiągnęło 56% leczonych, **CCyR** – 33% zaś **MaHR** – 50%.

**Chorzy z CML-BP:** W populacji ogólnej (N = 62), I-rzędowy punkt końcowy, **MaHR** do 6 mies. terapii uzyskało 31% leczonych ponatynibem. Roczne prawdopodobieństwo utrzymania uzyskanej odpowiedzi estymowano na 42%. **MCyR** osiągnięto u 23% chorych, przy rocznym prawdopodobieństwie utrzymania odpowiedzi oszacowanym na 66%. **Roczne przeżycie** oszacowano na 29% dla OS oraz 19% dla **PFS**. W podgrupie pacjentów z mutacją T315I (N = 24) **MCyR** osiągnęło 29% leczonych, **CCyR** – 21%, zaś **MaHR** - 29%.

#### **Wyniki dla ponatynibu (badanie Cortes 2012)**

W populacji chorych na CML (populacja ogólna: N = 43) **MCyR** osiągnęło 72% chorych, z czego roczne prawdopodobieństwo utrzymania tej odpowiedzi wynosiło 89%. **CHR** uzyskało 98% leczonych, zaś **MMR** – 44%, z czego roczne prawdopodobieństwo jej utrzymania oszacowano na 82%. Po 4 latach okresu obserwacji (mediana 49 mies.) 22 pacjentów (51%) nadal było leczonych **PONA**, z czego 82% posiadało odpowiedź **CCyR**, zaś u 77% raportowano **MMR**.

**Chorzy z CML-AP** W populacji ogólnej (N = 9) odsetek pacjentów uzyskujących **MaHR** wynosił 44%. **MCyR** osiągnęto u 22% leczonych, zaś **MMR** stwierdzono u jednego pacjenta (11%).

**Chorzy z CML-BP:** W populacji ogólnej (N = 8) **MaHR** uzyskało 2 chorych (25%), **MCyR** stwierdzono u 3 (39%), natomiast odpowiedzi molekularnej nie uzyskano u żadnego z leczonych.

#### **Wyniki dla alloSCT**

**Chorzy z CML-CP:** Wśród pacjentów po przeszczepie (N = 22) odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną wynosił 96%, natomiast całkowitą odpowiedź molekularną obserwowano u 91%. Nawroty choroby odnotowano u 26% leczonych. Prawdopodobieństwo OS wahało się od 59% (2-letnie) do 100% (8-letnie) w zależności od badania, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (**EFs**) w zależności od badania wynosiło 62% (2-letnie) do 70% (8-letnie).

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Wyniki dla ponatynibu (badanie PACE)**

**Chorzy z CML-CP** (N = 270): w medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies. **AE** związane z leczeniem wystąpiły u 98% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu **PACE**, natomiast **SAE** związane z leczeniem u 31%. Dane dla poszczególnych rodzajów zdarzeń raportowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. Do najczęściej występujących zdarzeń w stopniu  $\geq 3$ . o możliwym związku z terapią **PONA**, należały **AE** hematologiczne, w tym: trombocytopenia (32%), neutropenia (14%), anemia (6%). Spośród **AE** niehematologicznych w stopniu  $\geq 3$ . najczęściej raportowano ból w jamie brzusznej (7%), zwiększony poziom lipazy (10%), zapalenie trzustki (6%) oraz wysypkę (4%). Szczegółowej analizie poddano naczyniowe zdarzenia okluzyjne, które występowały z częstością 13,9 na 100 pacjento-lat.

**Chorzy z CML-AP:** (N = 85) **AE** oraz **SAE** związane z leczeniem obserwowano u odpowiednio 95% i 34% pacjentów. Najczęściej występującymi **AE** hematologicznymi w stopniu  $\geq 3$ . o możliwym związku z terapią **PONA** były: trombocytopenia (33%), neutropenia (26%), anemia (9%) oraz leukocytopenia (6%). Spośród **AE** niehematologicznych w stopniu  $\geq 3$ . najczęściej raportowano: zwiększony poziom lipazy (13%); ból w jamie

brzuszej (5%), zapalenie trzustki (6%), nadciśnienie (4%), wysypkę (4%), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (4%) i zwiększony poziom amylazy we krwi (4%). Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych wynosiła 14,2 na 100 pacjento-lat.

**Chorzy z CML-BP:** (N = 62). AE związane z leczeniem odnotowano u 79%, natomiast SAE związane z leczeniem u 27% pacjentów. Najczęściej występującymi AE hematologicznymi w stopniu  $\geq 3$ . o możliwym związku z terapią PONA były: trombocytopenia (26%), neutropenia (18%), anemia (21%) oraz pancytopenia (5%). Spośród AE niehematologicznych w stopniu  $\geq 3$ . najczęściej raportowano: zwiększony poziom lipazy (11%), zapalenie trzustki (3%), zwiększony poziom amylazy we krwi (3%), wysypkę (3%), zmęczenie (3%), zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (3%), a także niewydolność serca (3%). Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych w tej grupie wynosiła 31,4 na 100 pacjento-lat.

#### **Wyniki dla alloSCT**

**Chorzy z CML-CP:** W ramach analizy bezpieczeństwa badań dotyczących alloSCT raportowano śmiertelność związaną z przeszczepem oraz przypadki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Śmiertelność związana z alloSCT wynosiła przeciętnie 11%. Ostra GvHD wystąpiła u 62%, zaś przewlekła u 54% pacjentów.

#### **Wnioski końcowe**

Wyniki badania PACE wskazują, że ponatynib jest lekiem o wysokiej aktywności przeciwbiałaczkowej u pacjentów nieskutecznie leczonych za pomocą imatynibu, dazatynibu i/lub nilotynibu oraz z nietolerancją wymienionych leków.

**Ponatynib jest skuteczny również u pacjentów z obecnością mutacji T315I, która warunkuje oporność na pozostałe TKI.** Z kolei alloSCT pozwala na uzyskanie remisji molekularnej u wysokiego odsetka chorych, jednak po przeszczepie nawroty są częste, a ponadto jest to procedura obciążona licznymi i poważnymi powikłaniami.

# 1. CEL

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponatynibu (Iclusig®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.
Oceniana interwencja	Ponatynib (PONA) podawany doustnie w dawce początkowej <b>45 mg raz dziennie</b>
Komparatory	<b>CP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT)</li> <li>BSC (hydroksymocznik)*</li> </ul>
	<b>AP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>BSC (hydroksymocznik)</li> </ul>
	<b>BP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>BSC (hydroksymocznik)</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (DFS),</li> <li>przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych (EFS),</li> <li>progresja choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych,</li> <li>odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>hematologiczna,</li> <li>cytogenetyczna,</li> <li>molekularna,</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane (AE) ogółem,</li> <li>prowadzące do zaprzestania leczenia,</li> <li>ciężkie (SAE),</li> <li>poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

\*U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu lub z przeciwwskazaniami do jego wykonania.



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) jest nowotworem mieloproliferacyjnym, którego istotą jest klonalny rozrost pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku kostnego (ang. *bone marrow*, BM). Jest pierwszą chorobą w historii, której rozwój powiązano ze specyficzną nieprawidłowością genetyczną – aberracją chromosomową prowadzącą do powstania chromosomu Filadelfia z genem fuzyjnym BCR-ABL. [1]

### 2.2. Epidemiologia

#### 2.2.1. Zapadalność

##### Na świecie

Według dostępnych danych epidemiologicznych zapadalność na CML na świecie wynosi od 0,6 do 2 przypadków na 100 tys. osób rocznie, a mediana wieku w momencie rozpoznania mieści się w przedziale od 45 do 60 lat. CML rozpoznawana jest częściej u mężczyzn – proporcja mężczyzn do kobiet, wśród rozpoznanych przypadków, waha się, w zależności od źródła, w zakresie 1,3–1,8:1. [2]

W badaniu EUTOS (*European Treatment and Outcome Study of CML*) rejestrowano Filadelfia-dodatnie, BCR-ABL1-dodatnie przypadki CML zdiagnozowane w 20 krajach europejskich, w tym w Polsce. Na obszarze objętym rejestrem zamieszkiwało ponad 90 milionów osób  $\geq 20$  lat, co odpowiada około 1/5 populacji europejskiej w tej grupie wiekowej. W trakcie okresu obserwacji o medianie 39 miesięcy zdiagnozowano 2 904 nowych przypadków CML, z czego 2 887 dotyczyło osób  $\geq 20$  roku życia. Surowy współczynnik zapadalności wahał się od 0,69 w Polsce do 1,39/100 000 we Włoszech, natomiast współczynnik standaryzowany zapadalności wahał się od 0,70 w Polsce, Wielkiej Brytanii i Austrii do 1,28/100 000 we Włoszech. W momencie diagnozy 94,3% pacjentów było w fazie przewlekłej, 3,5% w fazie akceleracji, a 2,2% w fazie kryzy blastycznej. Autorzy badania ekstrapolowali surowy współczynnik zapadalności wyliczony na podstawie badanej populacji na całkowitą populację europejską. Estymowana liczba nowo zdiagnozowanych przypadków Filadelfia-dodatnich, BCR-ABL1-dodatnich CML w Europie wynosi ok. 6370 na rok (Tabela 2.). [3]

##### W Polsce

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) ustalono, że w roku 2012 w Polsce odnotowano łącznie 1150 zachorowań na białaczki szpikowe (surowy współczynnik zapadalności: 3,51/100 000, współczynnik zapadalności standaryzowany względem populacji europejskiej:

3,18/100 000 osób) oraz 1226 zgonów (surowy współczynnik śmiertelności: 3,75/100 000, współczynnik śmiertelności standaryzowany względem populacji europejskiej: 3,20/100 000 osób) u osób powyżej 15 roku życia. W rejestrze nie są gromadzone informacje z podziałem na poszczególne rodzaje białaczek szpikowych, dlatego nie jest możliwe na podstawie dostępnych w nim danych precyzyjne określenie zapadalności oraz śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce. [4]

Rejestr populacyjny EUTOS na terenie Polski obejmował obszar sześciu województw: kujawsko-pomorskiego, pomorskiego, warmińsko-mazurskiego, małopolskiego, podkarpackiego i świętokrzyskiego, zamieszkały łącznie przez 9 494 215 osób w wieku  $\geq 20$  roku życia. W okresie obserwacji wynoszącym 41 miesięcy wykryto 225 nowych przypadków CML. Surowy współczynnik zapadalności wynosił 0,69/100 000, natomiast współczynnik standaryzowany zapadalności - 0,70/100 000. Niemal połowę chorych (49,3%) stanowili mężczyźni, a mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 55 lat. [3]

Liczbę zdiagnozowanych przypadków przeliczono na liczbę całkowitej populacji Polski w wieku  $\geq 20$  lat (30 637 566, stan na dzień 30 czerwca 2014 r. [5]) i otrzymano wynik 726. Wynik ten następnie przeliczono na liczbę zdiagnozowanych przypadków CML w okresie 12 miesięcy i otrzymano zapadalność 213 osób/rok (Tabela 3.).

**Tabela 2.**  
Wyniki badania EUTOS dotyczące zapadalności na CML w Polsce i w Europie [3]

Region	Populacja Liczba mieszkańców $\geq 20$ lat	OB. [mies.]	Liczba przypadków	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
				WSu	WSt	WSu	WSt	WSu	WSt
<b>Polska (6 województw)</b>	9 494 215	41	225	0,67	0,66	0,71	0,74	0,69	0,70
<b>Całe badanie (20 państw)</b>	92 526 127	39 <sup>a</sup>	2887	0,88	0,82	1,12	1,10	0,99	0,96

a) Mediana; WSu – współczynnik surowy; WSt – współczynnik standaryzowany; OB. – okres obserwacji.

**Tabela 3.**  
Liczba nowych przypadków CML/rok w Polsce na podstawie danych z badania EUTOS oraz danych GUS [3, 5]

	EUTOS	Polska
<b>Populacja <math>\geq 20</math> lat</b>	9 494 215	30 637 566
<b>Liczba przypadków zdiagnozowanych w okresie 41 mies.</b>	225	726
<b>Liczba przypadków zdiagnozowanych w okresie 12 mies.</b>	66	213

## 2.2.2. Chorobowość

Odnaleziono 3 publikacje dotyczące oceny chorobowości w Polsce, jednakże tylko w jednej z nich przedstawiono dane dotyczące chorych z przewlekłą białaczką szpikową (Prejzner 2004 [6]), podczas

gdy pozostałe dwa opracowania dotyczyły białaczek bez rozróżniania na poszczególne typy choroby (Didkowska 2011 [7], Wojciechowska 2014 [8]). Dane na temat chorobowości białaczek ogółem odnaleziono również w rejestrze ECO (*European Cancer Observatory*). [9]

Wskaźniki epidemiologiczne przedstawione w badaniu Prejzner 2004 pochodziły z województwa pomorskiego, a analiza obejmowała chorych z rozpoznaniem w latach 1993–2002. Chorobowość na CML, w zależności od roku oszacowano na 2,9 – 4,0/100 tys./rok (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
**Chorobowość CML w Polsce w latach 2000-2002 na podstawie badania Prejzner 2004 [6]**

Rok	Współczynnik chorobowości [na 100 tys. osób]
2000	2,9
2001	3,5
2002	4,0

5-letnią chorobowość na białaczki ogółem (bez rozróżnienia na typy) w zależności od źródła oszacowano na 5738 do 8105 osób. Należy podkreślić, iż wartości z opracowania Didkowska 2011 są estymacją rzeczywistej liczby żyjących w analizowanym okresie chorych na białaczkę w wieku >15 lat. W opracowaniu Wojciechowska 2014 natomiast nie wyłączono z oceny pacjentów w wieku poniżej 15 lat (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**5-letnia chorobowość na białaczki ogółem w Polsce [7–9]**

Płeć	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
Didkowska 2011	3 156	3 476	6 632
Wojciechowska 2014	3 635	4 470	8 105
ECO 2012	3 350	2 387	5 738

Wg danych Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (*Committee for Orphan Medicinal Product, COMP*) w 2010 roku, na terenie Unii Europejskiej było w sumie około 41 000 pacjentów z CML (**wskaźnik chorobowości około 0,8 na 10 000**). Przewlekła białaczka szpikowa jest zatem **chorobą ultraradką**, tj. występującą nie częściej niż u 5 na 10 000 osób. [10]

### 2.2.3. Populacja docelowa

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla ponatynibu populację docelową stanowią pacjenci z **CML z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+)**, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami

## **kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.**

Jak się wydaje, tak zdefiniowana populacja docelowa obejmowała będzie:

- pacjentów po niepowodzeniu 3. linii terapii (imatynib oraz obydwie finansowane w Polsce TKI II generacji, tj. NILO oraz DAZA);
- chorych z obecnością mutacji T315I, w przypadku której nie ma skutecznej farmakoterapii poza ponatynibem;
- pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii NILO i/lub DAZA, o ile wszystkie inne opcje farmakologiczne zostały już wykorzystane.

Dane epidemiologiczne udało się odnaleźć dla pierwszych dwóch podgrup pacjentów.

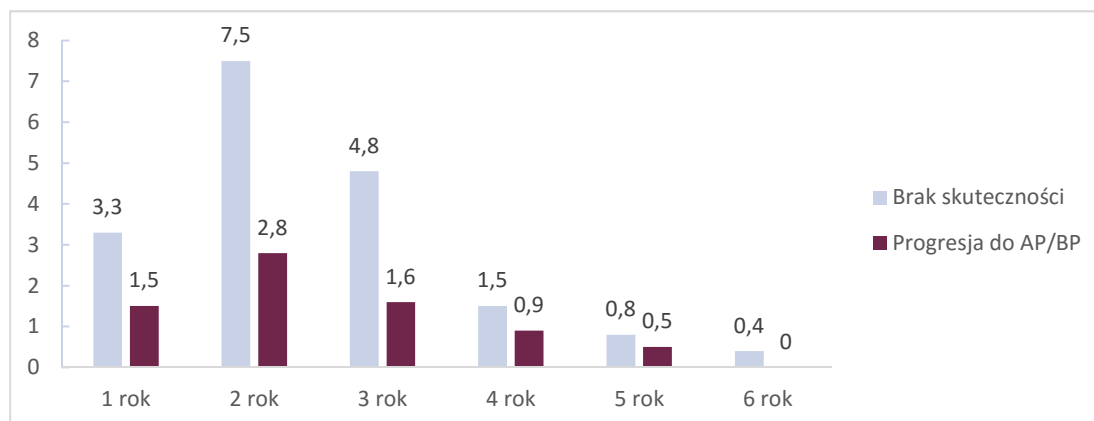
### **Pacjenci z opornością na leczenie innymi lekami w grupy TKI**

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, wszyscy pacjenci z CML rozpoczynają terapię CML od imatynibu, dlatego w pierwszym kroku pokazano dane na temat odsetków chorych z niepowodzeniem terapii imatynibem, oszacowane na podstawie rezultatów badania IRIS. W kolejnym przedstawiono wyniki badań oceniających efektywność dazatynibu oraz nilotynibu stosowanych w 2. linii terapii TKI (*tyrosine kinase inhibitors*, inhibitory kinazy tyrozynowej), dotyczące odsetków pacjentów przerywających leczenie z powodu jego nieskuteczności oraz nietolerancji, a także informację odnośnie chorych kontynuujących stosowanie DAZA lub NILO w 2. linii po okresie obserwacji.

#### Niepowodzenie 1. linii TKI

Po ośmiu latach terapii imatynibem odsetki pacjentów przerywających terapię z powodu niesatysfakcjonujących wyników terapeutycznych oraz z powodu działań niepożądanych oszacowano odpowiednio na 16% i 6% [11]. Roczne prawdopodobieństwo nieskuteczności leczenia (zdefiniowanej jako utrata CHR - całkowitej odpowiedzi hematologicznej, utrata MCyR - większej odpowiedzi cytogenetycznej, progresja do fazy AP/BP oraz zgon w czasie terapii) w poszczególnych latach od rozpoczęcia terapii przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Roczna częstość występowania nieskuteczności terapii imatynibem w 1. linii w badaniu IRIS [12]**



## Niepowodzenie 2. linii TKI

Odnaleziono 5 badań II i III fazy oceniających efektywność dazatynibu i nilotynibu w terapii 2. linii CML. **W fazie przewlekłej CML** niepowodzenie 2. linii leczenia stwierdzono przeciętnie u 42% chorych (w tym brak skuteczności obserwowano u 25%, nietolerancję u 17%), przy czym badania różniły się znacznie pod względem długości obserwacji. Po uwzględnieniu wszystkich dodatkowych przyczyn przerwania terapii (AE niemające związku z leczeniem, nieprawidłowe parametry laboratoryjne, wycofanie zgody, zgony, złamanie protokołu i inne), terapię nilotynibem po 2 latach kontynuowało 39%, a dazatynibem po 6 latach - 31% pacjentów. **W fazie akceleracji** niepowodzenie terapii nilotynibem w 2. linii raportowano u 54% (w tym nieskuteczność u 44%, a brak tolerancji u 10%). Po okresie obserwacji wynoszącym 15 mies. do 2 lat, terapię DAZA/NILO kontynuowało przeciętnie 25% pacjentów. **W fazie kryzy blastycznej** niepowodzenie terapii dazatynibem w 2. linii stwierdzono u 74% chorych (63% nieskuteczność, 11% brak tolerancji). Po 2 latach terapię kontynuowało zaledwie 5% chorych (Tabela 6).

Tabela 6.  
Odsetki pacjentów z niepowodzeniem terapii dazatynibem oraz nilotynibem w 2. linii leczenia poszczególnych faz CML

Badanie	Lek	Okres obs.	N	Brak skuteczności	Brak tolerancji <sup>a</sup>	Niepowodzenie ogółem	Kontynuacja leczenia
<b>Faza przewlekła</b>							
Kantarjian 2011 [13]	NILO	2 lata	321	27%	16%	43%	39%
Shah 2014 [14]	DAZA	6 lat	165	21%	21%	41%	31%
<b>Faza akceleracji</b>							
Coutre 2012 [15]	NILO	2 lata	137	44%	10%	54%	15%
Kantarjian 2009 [16]	DAZA	15 mies.	157	bd <sup>b</sup>	bd	bd	34%
<b>Faza kryzy blastycznej - mieloidalna</b>							
Saglio 2010 [17]	DAZA	2 lata	74	65%	9%	74%	7%
<b>Faza kryzy blastycznej - limfoidalna</b>							
Saglio 2010 [17]	DAZA	2 lata	33	58%	15%	73%	0%

a) uwzględniono wyłącznie AE związane z leczeniem; b) 2-letni PFS:51%.

## Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Odnaleziono 20 publikacji raportujących dane na temat częstości występowania mutacji T315I. W przeglądzie systematycznym Ursan 2015 [18] oceniono częstość występowania mutacji T315I u ogółu pacjentów poddawanych leczeniu TKI (odrębnie IMA, DAZA i NILO), natomiast pozostałe badania zawierały odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano mutację w określonych sytuacjach (w tym oporności na TKI). W większości prac, częstość występowania mutacji T315I oszacowano na ok. 2 do 20% (Tabela 7).

Tabela 7.  
Częstość występowania mutacji T315I

Badanie	Lek / linia terapii	N	n	%	Badana populacja	Państwo
Bagadi 2011 [19]	TKI	24	3	12,5	pacjenci z opornością na TKI	Indie
Branford 2002 [20]	IMA	3	28	10,71	pacjenci z opornością lub nawrotem po IMA	Australia
Celik 2015 [21]	IMA	11	43	25,58	pacjenci z niepowodzeniem IMA	Turcja
Chahardouli 2013 [22]	IMA	4	60	6,67	pacjenci z opornością na IMA	Iran
Cortes 2007 [23]	IMA / 1. linia	112	10	8,83	pacjenci z opornością na IMA	USA
	DAZA / 2. linia	56	1	1,79		
	NILO / 2. linia	54	1	1,85		
	DAZA / 3. linia	15	0	0		
NILO / 3. linia	3	1	33,3			
Elias 2014 [24]	IMA / 1. linia	9	125	7,20	pacjenci poddani terapii IMA	Malezja
Hochhaus 2013, [25] ENEST	IMA / 1. linia	237	3	1,27	pacjenci poddani leczeniu 1. linii TKI	>20 państw UE
	NILO / 1. linia	443	5	1,13		
Hughes 2015 [26], DASISION	IMA / 1. linia	194	0	0,00	pacjenci z opornością lub niedostateczną odpowiedzią na TKI	>30 państw
	DAZA / 1. linia	169	11	6,51		
Jabbour 2006 [27]	IMA / 1. linia	9	2	22,22	pacjenci po niepowodzeniu terapii IMA poddani przeszczepowi szpiku	USA
Kagita 2014 [28]	IMA	63	12	19,05	pacjenci z opornością na IMA	Indie
Kantarjian 2012 [29], DASISION	IMA / 1. linia	64	0	0,00	pacjenci, którzy przerwali terapię w badaniu	>30 państw
	DAZA / 1. linia	59	7	11,86		
Lewandowski 2009 [30]	IMA	251	8	3,26	pacjenci z opornością na IMA	Polska
Malcikova 2013 [31]	TKI	26	8	30,77	pacjenci z opornością na leczenie TKI (do 4. linii leczenia)	Czechy
Ono 2011 [32]	IMA	43	8	18,60	pacjenci z opornością na IMA	Japonia
Qin 2011 [33]	IMA	127	7	5,51	pacjenci z opornością na IMA	Chiny
Shen 2013 [34]	IMA	112	7	6,25	pacjenci z opornością na IMA	Chiny
Soverini 2006 [35]	IMA	92	3	3,19	pacjenci z opornością na IMA	Włochy
Willis 2005 [36]	-	66	8	12,12	pacjenci przed leczeniem IMA, 77% w fazie AP/BP	USA
Ursan 2015 [18]	IMA	1 277	15	1,17	pacjenci poddani leczeniu IMA	Metaanaliza
	DAZA	360	7	1,94	pacjenci poddani leczeniu DAZA	
	NILO	61	0	0,00	pacjenci poddani leczeniu NILO	

N – liczba pacjentów w poszczególnych badaniach; n – liczba pacjentów z mutacją T315I.

## 2.3. Etiopatogeneza

### 2.3.1. Czynniki etiologiczne

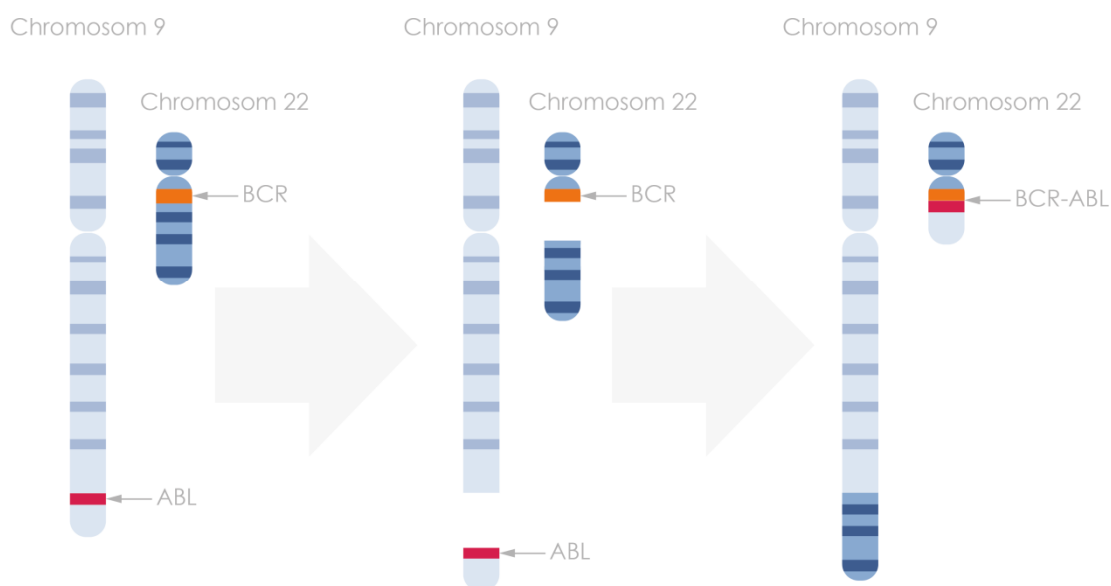
Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą nabytą o słabo znanej etiologii. Potwierdzonym czynnikiem środowiskowym związanym z rozwojem CML jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, zaobserwowane w populacji japońskiej dotkniętej wybuchem bomby atomowej. Do sugerowanych czynników ryzyka należą również:

- inhibitory topoizomerazy II,
- dym tytoniowy,
- farby do włosów,
- benzen oraz inne rozpuszczalniki organiczne,
- pole magnetyczne o skrajnie niskiej częstotliwości,
- pestycydy. [37, 38]

### 2.3.2. Patogeneza choroby

Rozwój CML rozpoczyna się od translokacji chromosomowej w pojedynczej pluripotencjalnej komórce macierzystej szpiku kostnego. [1] Na skutek wzajemnej translokacji długich ramion chromosomów 9 i 22 (9;22) (q3.4;q1.1) dochodzi do przeniesienia genu *ABL1* (ang. *Abelson leukemia virus*) z chromosomu 9 na chromosom 22 i jego fuzji z genem *BCR* (ang. *breakpoint cluster region*), co prowadzi do powstania hybrydowego genu *BCR-ABL1*. Skrócony chromosom 22 z obecnym genem *BCR-ABL1* zwany jest chromosomem Filadelfia (Ph) (Rysunek 2). Produktem białkowym genu *BCR-ABL1* jest cytoplazmatyczna kinaza tyrozynowa o konstytutywnej aktywności. W zależności od miejsca pęknięcia chromosomu 22, możliwe jest powstanie jednej z trzech form białka *BCR-ABL1* o różnych masach:  $p210^{BCR/ABL1}$ , lub  $p190^{BCR/ABL1}$  czy  $p230^{BCR/ABL1}$ . W populacji chorych na CML u prawie 99% pacjentów wykrywana jest forma białka o masie 210 kDa ( $p210^{BCR/ABL1}$ ). Konstytutywna aktywacja kinazy tyrozynowej *BCR-ABL1* prowadzi do niekontrolowanej aktywacji wielu cytoplazmatycznych i jądrowych szlaków sygnalizacyjnych, takich jak *Ras/MAPK*, *PI3K/Akt* czy *STAT*, które odpowiedzialne są za proliferację, różnicowanie i przeżycie komórek hematopoetycznych. Do cech komórek *BCR-ABL1*-dodatnich należą zwiększona proliferacja, oporność na apoptozę oraz zaburzenia adhezji, które skutkują niekontrolowanym wzrostem, rozprzestrzenianiem się i uwalnianiem do krwi obwodowej niedojrzałych komórek. [1, 39, 40] Komórki *BCR-ABL1*-dodatnie cechują się także genetyczną niestabilnością i są podatne na powstanie wielu kolejnych nieprawidłowości genetycznych, prowadząc do transformacji białaczki z fazy przewlekłej do bardziej zaawansowanych fenotypów. [1, 40]

**Rysunek 2.**  
**Powstanie chromosomu Filadelfia**



### 2.3.3. Oporność na imatynib i jej mechanizmy

Poznanie patogenezy choroby, a w szczególności zrozumienie roli kinaz tyrozynowych w rozwoju CML umożliwiły rozwój badań nad terapią celowaną opartą na inhibitorach kinazy tyrozynowej BCR-ABL1. Imatynib jest pierwszym zarejestrowanym produktem z tej grupy leków. Mimo jego wysokiej skuteczności w leczeniu CML, ograniczeniem terapii imatynibem jest ryzyko rozwoju oporności u niektórych pacjentów. Część pacjentów wykazuje oporność w początkowym okresie terapii (oporność pierwotna), natomiast u innych obserwuje się utratę skuteczności po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (oporność wtórna lub nabyta). [1, 41]

#### Mutacje punktowe

Mutacje punktowe uznawane są za najczęstszą przyczynę wystąpienia nabytej oporności na imatynib. Mutacje te prowadzą do substytucji pojedynczego aminokwasu w obrębie domeny kinazowej BCR-ABL1. Takie zmiany mogą uniemożliwić tworzenie wiązania chemicznego pomiędzy domeną kinazową a inhibitorem lub prowadzić do powstania zawady przestrzennej, fizycznie uniemożliwiając kontakt dwóch cząsteczek. Wśród opublikowanej literatury występuje duża rozpiętość wyników – zależnie od źródła ocenia się, że mutacje punktowe są odpowiedzialne za od 40 do 90% przypadków oporności na imatynib. [41]

Spośród wszystkich dotychczasowo potwierdzonych substytucji, sześć najczęściej występujących wykrywanych jest u 66% pacjentów i dotyczy zamiany aminokwasów w pozycjach T315, Y253, E255,



M351, G250 oraz F359. [1] Większość z tych mutacji również znacznie osłabia podatność komórek na inhibitory II generacji: nilotynib oraz dazatynib oraz bozutynib w badaniach *in vitro*. Stopień oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej wyraża się określając stężenie leku konieczne do zmniejszenia żywotności komórek z daną mutacją BCR-ABL1 o 50% (IC<sub>50</sub>). Wartości IC<sub>50</sub> dla dziesięciu najczęstszych mutacji w stosunku do niezmutowanego białka BCR-ABL1 przedstawiono poniżej (Tabela 8). [42]

Tabela 8.  
Wpływ mutacji BCR-ABL1 na potencjał inhibicyjny inhibitorów kinazy tyrozynowej [42]

Mutacja	IC <sub>50</sub> [nM]				
	Imatynib	Nilotynib	Dazatynib	Bozutynib	Ponatynib
Brak mutacji	260–678	<10–25	0,8–1,8	41,6	0,5
M244V	1 600–3 100	38–39	1,3	147,4	2,2
G250E	1 350–>20 000	48–219	1,8–8,1	179,2	4,1
Y253H	>6 400–17 700	450–1 300	1,3–10	bd	6,2
E255K	3 174–12 100	118–566	5,6–13	394	14
T315I	>6 400–>20 000	679–>10 000	173–>1 000	1 890	11
F317L	810–7 500	39,2–91	7,4–18	100,7	1,1
M351T	880–4 900	7,8–38	1,1–1,6	29,1	1,5
F359V	1 400–1 825	91–175	2,2–2,7	38,6	10
L384M	674–2 800	39–41,2	4	19,5	bd
H396R	1 750–5 400	41–55	1,3–3	33,7	bd
<b>Srednie osoczowe stężenie leku (SD) [nM]</b>					
C <sub>min</sub>	2 062 (1 334)	1 923 (1 233)	5,5 (1,4)	268 (30–1 533) <sup>a</sup>	64,3 (29,2)
C <sub>max</sub>	4 402 (1 272)	2 329 (772)	133 (73,9)	392 (80–1 858) <sup>a</sup>	145,4 (72,6)

a) Mediana (zakres).

Pierwszą wykrytą mutacją jest mutacja T315I, która polega na substytucji aminokwasu treoniny w pozycji 315 (w obrębie domeny wiążącej imatynib) na izoleucynę, co skutkuje niemożnością utworzenia wiązania wodorowego pomiędzy cząsteczkami. Ponadto izoleucyna powoduje zawadę przestrzenną, uniemożliwiając imatynibowi wiązanie do BCR-ABL1. **Wystąpienie mutacji T315I skutkuje całkowitą opornością nie tylko na imatynib, ale również na inhibitory kolejnych generacji (dazatynib, nilotynib oraz bozutynib).** [1, 41] Jedynym lekiem z grupy TKI zdolnym do inhibicji BCR-ABL1 z mutacją T315I jest ponatynib.

### Nadekspresja BCR-ABL1

Nadekspresja BCR-ABL1, spowodowana duplikacją tego genu, występuje najczęściej w zaawansowanym stadium CML. Uważa się, iż wysoki poziom białka BCR-ABL1 znacznie rzadziej odpowiada za lekooporność niż mutacje punktowe, niemniej w jednym z badań zjawisko to dotyczyło 18% pacjentów lekoopornych. [1]

## Ewolucja klonalna

Ewolucja klonalna oznacza pojawienie się dodatkowych aberracji chromosomowych i zazwyczaj jest oznaką progresji do bardziej zaawansowanego stadium choroby. Do najpowszechniejszych aberracji cytogenetycznych należą: pojawienie się dodatkowego chromosomu Filadelfia, trisomia chromosomu 8 oraz izochromosom 17q. Ewolucja klonalna związana jest z obniżoną odpowiedzią na imatynib oraz redukcją przeżycia. [43]

## Nadekspresja genów z rodziny SRC

Rodzina kinaz SRC odgrywa kluczową rolę w sygnalizacji poprzez receptory membranowe na komórkach hematopoetycznych. Kinazy z rodziny SRC, HCK, FFR oraz LYN, będące głównie wydzielane w komórkach mieloidalnych, są aktywowane przez kinazę BCR-ABL1. Badania sugerują, że nadekspresja tych białek jest związana z opornością na imatynib oraz postępującą progresją choroby. [43]

## 2.4. Objawy i rozpoznanie

Do 40% pacjentów nie wykazuje żadnych objawów choroby w trakcie fazy przewlekłej CML. Objawy, jeżeli występują, są zazwyczaj niespecyficzne, a do najczęstszych należą uczucie zmęczenia, nocne poty, utrata masy ciała, dyskomfort w jamie brzusznej oraz utrata łaknienia. [44, 45] U pacjentów nieleczonych objawy te nasilają się z czasem. W badaniu przedmiotowym najczęściej stwierdza się błądź powłok oraz powiększenie śledziony. Do charakterystycznych objawów można zaliczyć tkliwość dolnej części mostka. [45]

W przypadku podejrzenia CML należy potwierdzić rozpoznanie poprzez wykazanie obecności chromosomu Filadelfia w metafazowych komórkach szpiku (techniką prążkową) oraz transkryptów BCR-ABL1 w komórkach szpiku lub krwi obwodowej (metodą qPCR). Należy również wykonać ocenę powiększenia śledziony. Kryteria rozpoznania poszczególnych faz choroby przedstawiono w Rozdz. 2.5. [40, 45]

## 2.5. Historia naturalna choroby i rokowanie

W przebiegu CML wyróżnia się dwie fazy rozwoju choroby, w przypadku gdy choroba bezpośrednio z fazy przewlekłej wchodzi w fazę przełomu blastycznego lub, co ma miejsce w około 2/3 przypadków, obserwowany jest przebieg trójfazowy, w którym fazę przełomu blastycznego poprzedza dodatkowo faza akceleracji. Szacuje się, że ponad 80% pacjentów diagnozowanych jest w fazie przewlekłej. [44] Kliniczne i hematologiczne kryteria dla definicji faz przewlekłej, akceleracji i przełomu blastycznego wg WHO oraz ELN (*European LeukemiaNet*) zamieszczono poniżej (Tabela 9).

### 2.5.1. Faza przewlekła

Ocenia się, że do 40% pacjentów nie wykazuje żadnych objawów choroby w trakcie tego stadium, a choroba jest wykrywana przypadkiem podczas rutynowych badań krwi. Odsetek blastów we krwi obwodowej wynosi w tej fazie poniżej 10%. [40] Czas trwania nieleczzonej fazy przewlekłej wynosi średnio 3–5 lat od momentu postawienia diagnozy. [46]

### 2.5.2. Faza akceleracji

Faza akceleracji jest słabo zdefiniowana, a istniejące kryteria rozpoznania różnią się pomiędzy sobą w odniesieniu do odsetka blastów, poziomu WBC oraz wielkości śledziony. Z kolei zarówno WHO, jak i ELN w celu diagnozy CML-AP wymagają potwierdzonej ewolucji klonalnej (dodatkowe nieprawidłowości chromosomowe), trwałej, niezwiązanej z terapią trombocytopenii oraz poziomu bazofili we krwi obwodowej przekraczającego 20% (Tabela 9). Średnie przeżycie pacjentów w fazie akceleracji bez leczenia wynosi 1–2 lat. [44]

### 2.5.3. Faza przełomu blastycznego

Ostatnia faza CML – faza przełomu blastycznego – charakteryzuje się obecnością nacieków blastów poza BM oraz poziomem blastów we krwi obwodowej i BM sięgającym co najmniej 20% (WHO) lub 30% (ELN). Średnie przeżycie pacjentów w fazie BP bez leczenia wynosi 3–12 mies. [44]

Tabela 9.  
Kliniczne i hematologiczne kryteria dla definicji faz przewlekłej, akceleracji i przełomu blastycznego wg WHO i ELN, na podstawie wytycznych ESMO 2012 [40]

Parametr	CP	AP		BP	
	WHO	WHO	ELN	WHO	ELN
<b>Blasty we krwi obwodowej i BM</b>	<10%	10–19%	15–29%	≥20%	≥30%
<b>Bazofile we krwi obwodowej</b>	x	>20%	>20%	x	x
<b>WBC</b>	x	Trwały lub zwiększający się wysoki poziom ( $>10 \times 10^9/l$ ), nieodpowiadający na terapię	x	x	x
<b>Śledziona</b>	x	Trwała lub postępująca się splenomegalia, nieodpowiadająca na terapię	x	x	x
<b>PLT</b>	x	Trwała trombocytopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ), niezwiązana z terapią lub trwała trombocytoza ( $>1\,000 \times 10^9/l$ ), nieodpowiadająca na terapię	Trwała trombocytopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ), niezwiązana z terapią	x	x
<b>CCA/Ph<sup>a</sup></b>	x	Obecne	Obecne	x	x
<b>Naciek pozaszpikowy</b>	x	x	x	Obecny	Obecny

a) Dodatkowe nieprawidłowości chromosomowe (ang. *additional clonal chromosome abnormalities (CCA)*) w komórkach Ph-pozytywnych.

## 2.5.4. Rokowanie

Przed wprowadzeniem TKI do leczenia CML, mediana czasu przeżycia od momentu diagnozy wynosiła ok. 3–4 lata. [45] Rokowanie poprawiło się znacznie po wprowadzeniu do leczenia imatynibu. W badaniu oceniającym skuteczność imatynibu u chorych nowo zdiagnozowanych prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) po 9 latach terapii wynosiło 85%, a w przypadku oceny jedynie zgonów z powodu CML sięgało nawet 93%. [11] 5-letnie przeżycie u pacjentów z odpowiedzią na leczenie TKI (CCyR lub głębszą) jest zbliżone do przeżycia w populacji ogółem, dopasowanej pod względem wieku, płci i pochodzenia (względne przeżycie 5-letnie 96,7% [95%CI 94,2; 99,1]). [47] Inaczej jest w przypadku, gdy pojawia się oporność na imatynib i inne leki z grupy TKI, z tego względu wystąpienie odpowiedzi na leczenie (cytogenetycznej lub molekularnej) jest głównym czynnikiem prognostycznym CML. Rodzaj odpowiedzi oraz tempo uzyskiwania poprawy zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej ma istotne znaczenie przy wyborze dalszego sposobu postępowania z pacjentem. [42]

## 2.6. Leczenie

W związku z tym, iż obecnie dostępna farmakoterapia nie pozwala na całkowite wyleczenie CML, do celów leczenia należą wydłużenie przeżycia, zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa jakości życia pacjentów. [48]

### 2.6.1. Farmakoterapia

„Złotym standardem” leczenia CML jest zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL1. Pierwszym lekiem tej grupy był imatynib, zaliczany do TKI I generacji. Aktualnie dostępne są również leki z grupy inhibitorów TKI II generacji: nilotynib, dazatynib oraz bozutynib (charakteryzujące się większą siłą działania i możliwością złamania niektórych mechanizmów oporności na imatynib), a także inhibitor III generacji: ponatynib (cechujący się aktywnością przeciwko komórkom z mutacją T315I, wywołującą oporność na wszystkie TKI wcześniejszych generacji.). [49] Interwencje te niemal całkowicie wyparły terapie farmakologiczne, takie jak interferon czy cytostatyki, pozwalając na uzyskanie lepszej kontroli choroby i dłuższe przeżycie. Całkowitym ograniczeniem stosowania TKI w rzadkich przypadkach może być jedynie nietolerancja na leczenie wszystkimi dostępnymi preparatami. W przypadku niepowodzenia terapii wynikającego z oporności lub nietolerancji, wytyczne zalecają zmianę terapii na inny spośród dostępnych preparatów TKI. [40, 42, 49, 50]

### 2.6.2. Przeszczep komórek krwiotwórczych

Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (alloSCT) to inwazyjna metoda leczenia CML, która jako jedyna potencjalnie pozwala na całkowite wyleczenie pacjenta. Ze względu na wysoką toksyczność chemioterapii stosowanej w ramach przygotowania pacjenta do transplantacji oraz duże ryzyko zgonu i liczne powikłania na skutek samej procedury, **alloSCT stanowi obecnie leczenie**

**3. lub 4. linii u pacjentów po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem różnych preparatów TKI.**  
[40, 42, 50]

## 2.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie i punkty końcowe wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia CML

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna obejmować odpowiedź cytogenetyczną, oraz molekularną, które są wczesnymi surogatami przeżycia. W przypadku choroby zaawansowanej znaczenie ma także odpowiedź hematologiczna, której uzyskanie pozwala na wykonanie przeszczepu komórek krwiotwórczych. [42]

### 2.7.1. Odpowiedź cytogenetyczna

Ocena odpowiedzi cytogenetycznej polega na określeniu odsetka komórek Ph+ w stadium metafazy. Wynik badania cytogenetycznego komórek szpiku kostnego (BM, *bone marrow*) dostarcza informacji o proporcjach dzielących się komórek nowotworowych do komórek normalnych. W wyniku stosowania inhibitorów BCR-ABL1 dochodzi do selektywnego zahamowania wzrostu komórek nowotworowych i skierowania ich na drogę apoptozy. Niski odsetek komórek metafazowych Ph+ lub ich brak świadczy o skuteczności leczenia, w wyniku którego doszło do częściowego zahamowania rozrostu. Wysoki odsetek komórek Ph+ może stanowić sygnał informujący o oporności nowotworu na stosowaną terapię. Szczegółowe kryteria odpowiedzi cytologicznej przedstawiono poniżej (Tabela 10). [48, 50]

**Tabela 10.**  
Definicje odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009 oraz NCCN 2015 [48, 50]

Typ odpowiedzi	Definicja odpowiedzi	
<b>Wytyczne LeukemiaNet 2009 [48]</b>		
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>	całkowita (CCyR)	brak metafaz Ph+
	częściowa (PCyR)	1%–35% metafaz Ph+
	mniejsza (mCyR)	36%–65% metafaz Ph+
	minimalna (minCyR)	66%–95% metafaz Ph+
	brak (noCyR)	>95% metafaz Ph+
<b>Wytyczne NCCN 2015 [50]</b>		
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>	całkowita (CCyR)	brak metafaz Ph+
	większa (MCyR) (całkowita + częściowa)	0–35% metafaz Ph+
	częściowa (PCyR)	1–35% metafaz Ph+
	mniejsza (mCyR)	>35% metafaz Ph+

## 2.7.2. Odpowiedź hematologiczna

Ocena odpowiedzi hematologicznej polega na ocenie elementów morfotycznych krwi. Szczegółowe kryteria odpowiedzi hematologicznej przedstawiono poniżej (Tabela 11). [48, 50]

**Tabela 11.**  
Definicje odpowiedzi hematologicznej na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009 oraz NCCN 2015 [48, 50]

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet 2009 [48]</b>		
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>	całkowita (CHR)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l,</li> <li>2. bazofile &lt;5%,</li> <li>3. brak mielocytów, promielocytów, mieloblastów w rozmazie,</li> <li>4. PLT &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l,</li> <li>5. niewyczuwalna śledziona.</li> </ol>
<b>Wytyczne NCCN 2015 [50]</b>		
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>	całkowita (CHR)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. normalizacja obrazu krwi obwodowej z WBC &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l,</li> <li>2. PLT &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l,</li> <li>3. brak form niedojrzałych w rozmazie krwi obwodowej,</li> <li>4. brak objawów choroby z niewyczuwalną śledzioną.</li> </ol>

W badaniach dla ponatynibu w fazach zaawansowanych CML oceniono niewymienianą przez wytyczne odpowiedź MaHR (odpowiedź hematologiczną większą, obejmującą CHR lub brak objawów białaczki).

## 2.7.3. Odpowiedź molekularna

Ocena odpowiedzi molekularnej polega na zmierzeniu ilości transkryptu BCR-ABL1 w komórkach szpiku kostnego lub krwi obwodowej przy użyciu metody RT PCR. Uzyskane wartości odpowiedzi molekularnej podaje się w skali międzynarodowej (IS), jako stosunek ilości transkryptu BCR-ABL1 do transkryptu dzikiego genu Abl1 lub jako redukcję poziomu transkryptu BCR-ABL1 w stosunku do wartości wyjściowej wyrażoną w skali logarytmicznej. Szczegółowe kryteria odpowiedzi molekularnej przedstawiono poniżej (Tabela 12). [48, 50]

**Tabela 12.**  
Definicje odpowiedzi molekularnej na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009 i 2013 [42] oraz NCCN 2015 [48, 50]

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet 2009 [48] oraz 2013 [42]</b>		
<b>odpowiedź molekularna</b>	całkowita (CMR) <sup>a</sup>	transkrypt BCR-ABL1 niewykrywalny w dwóch kolejnych próbkach krwi (test o czułości >10 <sup>4</sup> )
	większa (MMR)	stosunek transkryptu BCR-ABL1/ABL1 wynoszący 0,1%
<b>głęboka odpowiedź molekularna<sup>b</sup></b>	MR4.0	Wykrywalny (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] ≤0,01% lub niewykrywalny BCR-ABL w cDNA z transkryptami ABL ≥10 000.
	MR4.5	Wykrywalny (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] ≤0,0032% lub niewykrywalny BCR-ABL w cDNA z transkryptami ABL ≥32 000
<b>Wytyczne NCCN 2015 [50]</b>		
<b>odpowiedź molekularna</b>	całkowita (CMR)	transkrypt BCR-ABL1 niewykrywalny (przy użyciu testu o czułości ≥4,5 log poniżej wartości wyjściowej)

Typ odpowiedzi	Definicja odpowiedzi
większa (MMR)	poziom transkryptu BCR-ABL1 wynoszący $\leq 0,1\%$ [IS] lub redukcja transkryptu BCR-ABL1 o $\geq 3$ log względem wartości wyjściowej w badaniu

a) Wg wytycznych ELN 2013 sugerowane jest stosowanie pojęcia „białaczka niewykrywalna w badaniu molekularnym”; b) wytyczne z 2013 r.

## 2.7.4. Nawrót

Wg wytycznych NCCN, nawrót zdefiniowany jest jako każda oznaka utraty odpowiedzi (hematologicznej lub cytogenetycznej). Wzrost ilości transkryptu BCR-ABL1 o 1 log powinien zapoczątkować procedurę ewaluacji pod kątem utraty odpowiedzi cytogenetycznej, jednakże nie jest sam w sobie oznaką nawrotu choroby. [50]

## 2.8. Czynniki prognostyczne

### 2.8.1. Systemy prognostyczne

Oszacowania prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia CML można dokonać przy użyciu trzech skal: Sokala, EURO oraz EUTOS (Tabela 13).

Tabela 13.  
Porównanie trzech skal prognostycznych w CML [40]

Czynnik	Sokal	EURO	EUTOS
Wiek [lata]	0,116 (wiek–43,4)	0,666 jeżeli wiek >50	x
Rozmiar śledziony [cm]	0,345 x (śledziona–7,51)	0,042 x śledziona	4 x śledziona
Płytki krwi w krwi obwodowej [ $\times 10^9/l$ ]	0,188 x $[(PLT/700)^2 - 0,563]$	1,0956 jeżeli PLT $\geq 1$ 500	x
Blasty w krwi obwodowej [%]	0,887 x (blasty–2,10)	0,0584 x blasty	x
Bazofile w krwi obwodowej [%]	x	0,20399 jeżeli bazofile $\geq 3\%$	7 x bazofile
Eozynofile w krwi obwodowej [%]	x	0,0413 x eozynofile	x
Współczynnik	exp suma	suma x 1000	suma
Niskie ryzyko	<0,8	$\leq 780$	$\leq 87$
Umiarkowane ryzyko	0,8–1,2	781–1480	x
Wysokie ryzyko	>1,2	>1480	>87

Exp – eksponenta.

#### 2.8.1.1. Skala Sokala

Skala Sokala opracowana została na podstawie obserwacji 813 pacjentów z chromosomem Filadelfia, których leczono w latach 1962–1981 za pomocą standardowej chemioterapii. W analizie statystycznej przy zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano silną korelację pomiędzy

szeregiem czynników prognostycznych oraz przeżywalnością. Porównując wyniki analiz jedno- i wieloczynnikowej, wyselekcjonowano zmienne w istotny sposób korelujące ze złą prognozą przeżycia (Tabela 14). Do grupy tej należały wiek, wielkość śledziony, zwiększona liczba płytek krwi oraz zwiększony odsetek blastów we krwi. Zależności pomiędzy tymi czterema czynnikami prognostycznymi a śmiertelnością wykorzystano do opracowania algorytmu do obliczania wskaźnika, na podstawie którego można zakwalifikować pacjenta do jednej z trzech grup różniących się długością oczekiwanej dalszej długości trwania życia. [51]

**Tabela 14.**  
Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością w badaniu Sokal 1984 [51]

Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa (wartość p)	Analiza wieloczynnikowa (wartość p)	
		uwzględniająca wszystkie zmienne	analiza krokowa
Płeć męska	0,5	0,06	0,09
Starszy wiek	0,02	0,0009	0,001
Powiększenie śledziony	0,000001	0,00003	0,00005
Powiększenie wątroby	0,00001	0,09	0,1
Niższy hematokryt	0,0004	0,7	0,7
Wyższy WBC	0,001	0,6	0,6
Wyższa liczba PLT	0,001	0,001	0,004
Wyższy % blastów we krwi obwodowej	0,000001	0,00003	0,000001
Algorytm	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{wiek} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{śledziona} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{PLT} / 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blasty} - 2,10)$		

### 2.8.1.2. Skala EURO (Hasford 1998)

Skala EURO opracowana została na podstawie obserwacji 1303 pacjentów z CML, których leczono za pomocą interferonu  $\alpha$ . W analizie jedno- i wieloczynnikowej wykazano czynniki prognostyczne w istotny sposób korelujące ze złą prognozą przeżycia (Tabela 15). Do grupy tej należały wiek pacjenta, wielkość śledziony, liczba płytek krwi, odsetek blastów we krwi obwodowej, liczba bazofili oraz liczba eozynofili. Skala EURO, podobnie jak skala Sokala, dzieli pacjentów na trzy grupy w zależności od wartości wcześniej wyliczonego współczynnika: grupę o dobrym, pośrednim i złym rokowaniu. [52]

**Tabela 15.**  
Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością w badaniu Hasford 1998 [52]

Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa <sup>a</sup>	Analiza wieloczynnikowa <sup>a</sup>
Wiek <50 r.ż.	≤0,0001	≤0,0001
Wielkość śledziony	≤0,0001	≤0,0001
Poziom hemoglobiny	≤0,0001	0,6494
Liczba WBC	0,0004	0,8864
Odsetek blastów	0,0345	0,0214



Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa <sup>a</sup>	Analiza wieloczynnikowa <sup>a</sup>
Odsetek promielocytów	0,0035	0,8845
Odsetek eozynofili	0,0035	0,0868
Odsetek bazofili <3%	0,0017	0,0835
Liczba płytek krwi >1500 × 10 <sup>9</sup> /L	≤0,0001	0,0002
Odsetek blastów w szpiku kostnym	0,0051	0,0877
Utrata masy ciała	≤0,0001	0,1851
Hepatomegalia	0,0331	0,8450
Odsetek erytroblastów	0,0434	0,8968
<b>Algorytm</b>	0,666 jeżeli wiek ≥50 + (0,042 x śledziona) + 1,0956 jeżeli PLT >1 500 x 10 <sup>9</sup> /L + (0,0584 x blasty) + 0,20399 jeżeli bazofile >3% + (0,0413 x eozynofile) x 100	

a) Istotność statystyczna 2α = 0,1.

### 2.8.1.3. Skala EUTOS (Hasford 2011)

Skala EUTOS opracowana została na podstawie obserwacji 2060 pacjentów z CML-CP, których leczono imatynibem. W analizie modelu prognostycznego wykorzystano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) w 18 miesiącu leczenia jako surogat ryzyka progresji. Analiza jednoczynnikowa wykazała, iż wielkość śledziona oraz odsetek leukocytów, blastów, eozynofili i bazofili w sposób niezależny korelują z prawdopodobieństwem uzyskania CCyR w 18 miesiącu leczenia. Model wykorzystujący odsetek bazofili oraz wielkość śledziona jako zmienne niezależne w najbardziej dokładny sposób pozwalał na prognozowanie braku uzyskania CCyR z pozytywną wartością predykcyjną na poziomie 34%. Skala EUTOS dzieli pacjentów na dwie grupy w zależności od wartości wcześniej wyliczonego współczynnika: grupę o dobrym i złym rokowaniu. [53]

### 2.8.2. Odpowiedź na leczenie

W szeregu badań klinicznych wykazano, iż uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej lub/i molekularnej stanowi pozytywny czynnik rokowniczy w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym redukcji ryzyka progresji do faz AP/BP i poprawy przeżycia wolnego od progresji [54, 55], a także przeżycia ogółem. [54–58] Ponadto, szereg dowodów naukowych wskazuje, iż również tempo uzyskiwania poprawy molekularnej i cytogenetycznej posiada istotną wartość predykcyjną w odniesieniu do poprawy parametrów odległych. [50]

#### Wartość predykcyjne wczesnej odpowiedzi molekularnej

Dowody naukowe zebrane przez towarzystwa hematologiczne wskazują, iż **tempo uzyskiwania odpowiedzi na leczenie stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny pozwalający na ocenę zasadności kontynuowania aktualnej terapii.** [50] Uzyskanie szybkiej poprawy parametrów molekularnych w szczególny sposób związane jest z powodzeniem dalszej terapii. Pacjenci, u których

w **3 miesiącu** leczenia imatynibem doszło do **redukcji BCR-ABL o 1 log (IS≤10%)** w porównaniu do osób o mniej nasilonej odpowiedzi uzyskanej w tym samym czasie charakteryzowali się:

- lepszymi efektami dalszego leczenia wyrażonymi wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CCyR oraz MMR [59],
- poprawą przeżycia całkowitego [60, 61],
- niższym ryzykiem progresji oraz poprawą przeżycia wolnego od progresji do faz AP/BP. [60–63]

Analiza przeprowadzona w ramach badania RCT Brümmendorf 2012 wykazała, iż wśród chorych nieuzyskujących redukcji BCR-ABL o 1log (IS≤10%) po 3 miesiącach stosowania IMA prawdopodobieństwo uzyskania MMR do 12 miesiąca terapii wynosi jedynie 5% i jest ponad 9-krotnie niższe niż w grupie osób z adekwatną poprawą molekularną. [59] W tym samym badaniu wykazano, iż żaden z pacjentów bez poprawy molekularnej wyrażonej **redukcją BCR-ABL o 2 log (IS<1%) po 6 miesięcznym leczeniu IMA** nie uzyskał MMR do 12 miesiąca. Również wyniki innych prac wskazują, iż prawdopodobieństwo uzyskania MMR w dłuższej perspektywie u osób, u których po 6 miesiącach leczenia IM nie doszło do redukcji BCR-ABL o 2 log (IS<1%) jest znamienne niższe niż u pacjentów z adekwatną poprawą molekularną. [59, 60, 62, 63] Ponadto, pacjenci, u których w 6 miesiącu leczenia imatynibem doszło do redukcji BCR-ABL o 2 log (IS<1%) w porównaniu do osób o mniej nasilonej odpowiedzi charakteryzowali się:

- poprawą przeżycia całkowitego [59, 61, 64],
- niższym ryzykiem progresji oraz poprawą przeżycia wolnego od progresji do faz AP/BP [61, 64],
- poprawą przeżycia wolnego od zdarzeń o charakterze niepożądanym. [59]

Z kolei, wyniki analizy post-hoc badania randomizowanego IRIS wskazują, iż uzyskanie **MMR po 12 miesiącach terapii IMA** stanowi pozytywny czynnik prognostyczny w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji AP/BP oraz przeżycia wolnego od zdarzeń o charakterze niepożądanym (Tabela 16). [62, 63]

**Tabela 16.**  
Wyniki dotyczące wartości predykcyjnej wczesnej poprawy molekularnej w odniesieniu do efektów klinicznych dalszego leczenia

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Wniosek
IRIS 2003 [62, 63]	28-98	Analiza post-hoc badania RCT	>7 lat [65]	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>redukcja Brc-Abl &gt;1log (IS≤10%)</b> skorelowana była z niższym ryzykiem progresji.</li> <li>• <b>redukcja Brc-Abl &gt;2log (IS&lt;1%)</b> stanowiła pozytywny predyktor uzyskania MMR w 24 miesiącu leczenia (100% vs 52%; p&lt;0,001).</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>brak redukcji Brc-Abl &gt;2log (IS&lt;1%)</b> wiązał się z brakiem odpowiedzi MMR po 24 mies. leczenia.</li> <li>• <b>redukcja BRC-ABL &gt;1log (IS≤10%)</b> skorelowana była z niższym ryzykiem progresji (4% vs 56%, p=0,002)</li> </ul> <p>W <b>12 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie <b>MMR</b>, tj. redukcji <b>BCR-ABL &gt;3log (IS&lt;0,1%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawą 7-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń o charakterze niepożądanym (91% vs 79%; p=0,001),</li> </ul>

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Wnioski
				<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawą 7-letniego przeżycia wolnego od progresji AP/BC (99% vs 90%; p=0,0004).</li> </ul>
<b>Marin 2012 [60]</b>	282	Seria przypadków, konsekwentny dobór próby	Mediana: 69 mies. (17-131)	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA <b>redukcja Bcr-Abl o około 1log (IS~10%)</b> skorelowana była z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawą przeżycia całkowitego (93% vs 57%; p&lt;0,001)</li> <li>poprawą przeżycia wolnego od progresji (93% vs 57%; p&lt;0,001)</li> <li>poprawą przeżycia wolnego od zdarzeń o charakterze niepożądanym (65% vs 7%; p&lt;0,001)</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA <b>redukcja BCR-ABL o około 2 log (IS≤0,73)</b> skorelowana była z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania MMR (82% vs 20%; p &lt;0,001).</p>
<b>Hanfstein 2012 [64]</b>	1440	Analiza <i>post-hoc</i> badania RCT	Mediana: 58 mies.	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie redukcji <b>BCR-ABL &gt;2log (IS&lt;1%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawą 5-letniego przeżycia całkowitego względem pacjentów (p=IS),</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie redukcji <b>BCR-ABL &gt;2log (IS&lt;1%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawą 5-letniego przeżycia całkowitego względem pacjentów z BCR-ABL &gt;1%-10% (63% vs 25%; HR=3,1 [1,5; 6,6]) oraz BCR-ABL &gt;10% (63% vs 12%; HR=4,3 [1,9; 9,7]),</li> <li>poprawą 5-letniego przeżycia wolnego od progresji względem pacjentów z BCR-ABL &gt;1%-10% (p=0,006] oraz BCR-ABL &gt;10% (p&lt;0,001).</li> </ul>
<b>Brümmendorf 2012 [59]</b>	223	RCT	>24 mies.	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie redukcji <b>BCR-ABL &gt;1log (IS&lt;10%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyższym prawdopodobieństwem uzyskania MMR do 12 miesiąca (46% vs 5%; p&lt;0,001) oraz do 24 miesiąca (69% vs 17%; p&lt;0,001),</li> <li>wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CCgR do 12 miesiąca (93% vs 55%; p&lt;0,001) oraz do 24 miesiąca (95% vs 65%; p&lt;0,001),</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie redukcji <b>BCR-ABL &gt;2log (IS&lt;1%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyższym prawdopodobieństwem uzyskania MMR do 12 miesiąca (60% vs 0%; p=IS) oraz do 24 miesiąca (84% vs 8%; p=IS),</li> <li>wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CCgR do 12 miesiąca (98% vs 30%; p=IS) oraz do 24 miesiąca (98% vs 48%; p=IS),</li> <li>poprawą 2-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń o charakterze niepożądanym (97% vs 67%; p=IS),</li> <li>poprawą 2-letniego przeżycia całkowitego (99% vs 90%; p=IS).</li> </ul>
<b>Saglio 2012 (DASISION) [61]</b>	239	Analiza <i>post-hoc</i> badania RCT	36 mies.	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie redukcji <b>BCR-ABL &gt;1log (IS&lt;10%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcją ryzyka transformacji AP/BP (3% vs 13%, RR=0,2 [0,1; 0,5]),</li> <li>poprawą 3-letniego przeżycia ogółem (96% vs 88%; p=0,0036)</li> <li>poprawą 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (96% vs 75%; p=0,0026)</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie redukcji <b>BCR-ABL &gt;2log (IS&lt;1%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcją ryzyka transformacji AP/BP (1% vs 9%, RR=0,1 [0,01; 0,5]),</li> <li>poprawą 3-letniego przeżycia ogółem (97% vs 93%; p=0,0215)</li> <li>poprawą 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (97% vs 84%; p=0,0016)</li> </ul>

## Wartość predykcyjna wczesnej odpowiedzi cytogenetycznej

W trzech badaniach oceniano wartość predykcyjną uzyskania wczesnej poprawy parametrów cytogenetycznych w odniesieniu do odległych, klinicznie istotnych punktów końcowych. W analizie *post-hoc* dużego badania RCT wykazano, iż prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia u pacjentów uzyskujących **PCyR w 3 miesiącu leczenia IMA** było 2,7 razy większe w porównaniu z osobami o mniej nasilonej odpowiedzi cytogenetycznej. [64] W dwóch badaniach wykazano również, iż brak wczesnej odpowiedzi PCyR w terapii 1. linii IMA związany jest z gorszym rokowaniem odnośnie przeżycia wolnego od progresji. [61, 64] W związku ze znacznie gorszym rokowaniem w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u chorych nieuzyskujących PCyR w 3. miesiącu leczenia, wydaje się, iż w tej grupie pacjentów zasadne jest rozważenie zmiany terapii przeciwnowotworowej na interwencję o wyższej skuteczności.

We wszystkich odnalezionych pracach wykazano, iż pacjenci leczeni IMA uzyskujący CCyR w 6. miesiącu terapii w porównaniu do osób bez odpowiedzi charakteryzują się:

- lepszymi efektami dalszego leczenia wyrażonymi wyższym prawdopodobieństwem uzyskania MMR oraz CCyR [67],
- poprawą przeżycia całkowitego [61, 64],
- poprawą przeżycia wolnego od progresji [61, 64],
- niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń o charakterze niepożądanym (Tabela 17) [67].

Tabela 17.

Wyniki dotyczące wartości predykcyjnej wczesnej poprawy cytogenetycznej w odniesieniu do efektów klinicznych dalszego leczenia

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Wnioski
Quintas-Cardama 2009 [67]	258	Seria przypadków	Mediana: 53 mies.	<p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA brak uzyskania CCyR (brak Ph+) skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń o charakterze niepożądanym,</li> <li>• niższym prawdopodobieństwem uzyskania MMR oraz CCyR.</li> </ul>
Hanfstein 2012 [64]	1440	Analiza <i>post-hoc</i> badania RCT	Mediana: 58 mies.	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie <b>PCyR (Ph+ ≤35%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawą 5-letniego przeżycia całkowitego (73% vs 27%; p=0,036)</li> <li>• poprawą 5-letniego przeżycia wolnego od progresji (p=0,016)</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie CCyR (brak Ph+) skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawą 5-letniego przeżycia całkowitego (66% vs 34%; p=0,016)</li> <li>• poprawą 5-letniego przeżycia wolnego od progresji (p=0,016)</li> </ul>
Saglio 2012 (DASISION) [61]	239	Analiza <i>post-hoc</i> badania RCT	36 mies.	<p>W <b>3 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie <b>PCyR (Ph+ ≤35%)</b> skorelowane było z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawą 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (p=0,0026)</li> </ul> <p>W <b>6 miesiącu</b> leczenia IMA uzyskanie <b>PCyR (Ph+ ≤35%)</b> skorelowane było z:</p>

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Wniosek
				<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawą 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (p&lt;0,0001)</li> </ul>

## Rodzaje odpowiedzi w zależności od tempa uzyskiwania poprawy parametrów

Wytyczne LeukemiaNet 2013 w zależności od tempa uzyskiwania przez chorego poprawy parametrów hematologicznych, cytogenetycznych oraz molekularnych wyróżniają **odpowiedź optymalną** (ang. *optimal*) oraz **niepowodzenie** (ang. *failure*). Uzyskanie odpowiedzi optymalnej posiada korzystną wartość rokowniczą w odniesieniu do całkowitego przeżycia. Uzyskanie odpowiedzi optymalnej oznacza, że nie ma potrzeby zmiany obecnego leczenia. Niepowodzenie natomiast oznacza konieczność zmiany terapii w celu zmniejszenia ryzyka progresji choroby i zgonu.

Pomiędzy odpowiedzią optymalną a niepowodzeniem wydzielono także kategorię: **odpowiedź ostrzegawcza** (ang. *warning*), oznaczającą konieczność częstszego monitorowania pacjenta tak, by możliwa była szybka zmiana terapii w przypadku porażki terapeutycznej. Wyżej opisane definicje odnoszą się do pacjentów we wszystkich stadiach zaawansowania choroby, mają także zastosowanie w 2. linii leczenia, w przypadku zmiany terapii ze względu na brak tolerancji. Odpowiedź może być oceniana przy pomocy testu molekularnego lub cytogenetycznego (jednakże w miarę możliwości zalecane jest wykonywanie obu testów). W poszczególnych liniach leczenia kryteria odpowiedzi na leczenie nieznacznie się różnią (Tabela 18, Tabela 19). [42]

**Tabela 18.**  
Definicja odpowiedzi na leczenie CML inhibitorami kinazy tyrozynowej w 1. linii leczenia (wg ELN 2013) [42]

	Odpowiedź optymalna	Odpowiedź ostrzegawcza	Niepowodzenie
<b>Baseline</b>	ND	Wysokie ryzyko lub CCA/Ph+ ( <i>major route</i> )	ND
<b>3 mies.</b>	BCR-ABL1 ≤10% i/lub Ph+ ≤35%	BCR-ABL1 >10% i/lub Ph+ 36–95%	Brak CHR i/lub Ph+ >95%
<b>6 mies.</b>	BCR-ABL1 <1% i/lub Ph+ 0	BCR-ABL1 1–10% i/lub Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 >10% i/lub Ph+ >35%
<b>12 mies.</b>	BCR-ABL1 ≤0,1%	BCR-ABL1 >0,1–1%	BCR-ABL1 >1% i/lub Ph+ >0
<b>Dalszy okres</b>	BCR-ABL1 ≤0,1%	CCA/Ph- (-7 lub 7q-)	Utrata CHR, CCyR, potwierdzona utrata MMolR* Mutacje CCA/Ph+

Dodatkowe nieprawidłowości chromosomowe (ang. *additional clonal chromosome abnormalities (CCA)*) w komórkach Ph-pozytywnych.

Tabela 19.

Definicja odpowiedzi na leczenie CML inhibitorami kinazy tyrozynowej w 2. linii leczenia (wg ELN 2013) [42]

	Odpowiedź optymalna	Odpowiedź ostrzegawcza	Niepowodzenie
<b>Baseline</b>	ND	Brak CHR lub utrata CHR podczas terapii imatynibem, lub Brak CyR w 1. linii leczenia TKI, lub Wysokie ryzyko	ND
<b>3 mies.</b>	BCR-ABL1 $\leq$ 10% i/lub Ph+ <65%	BCR-ABL1 >10% i/lub Ph+ 65–95%	Brak CHR lub Ph+ >95% lub Nowe mutacje
<b>6 mies.</b>	BCR-ABL1 $\leq$ 10% i/lub Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	BCR-ABL1 >10% i/lub Ph+ >65% i/lub Nowe mutacje
<b>12 mies.</b>	BCR-ABL1 <1% i/lub Ph+ 0	BCR-ABL1 1–10% i/lub Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% i/lub Ph+ >35% i/lub Nowe mutacje
<b>Dalszy okres</b>	BCR-ABL1 $\leq$ 0,1%	CCA/Ph- (-7 lub 7q-) lub BCR-ABL1 >0,1%	Utrata CHR, CCyR, potwierdzona utrata MMolR* Nowe mutacje CCA/Ph+

CCA/Ph – klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek Ph; CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna; CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; major route – aberracje cytogenetyczne; MMolR – większa odpowiedź molekularna; ND – nie dotyczy;  
(1) W dwóch kolejnych badaniach, w tym jednym z poziomem transkryptu BCR-ABL $\geq$ 1%.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu CML przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie **9** dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu CML

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Data	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTOK</b> Polskie Towarzystwo Onkologiczne	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CML	2013	[45]
<b>PALG</b> Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia CML	2013	[68]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CML	2015	[50]
<b>ELN</b> (European LeukemiaNet)	Zalecenia terapeutyczne w CML	2013	[42]
<b>ESMO</b> (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CML	2012	[69]
<b>NICE</b> (National Institute for Clinical Excellence)	Zalecenia dotyczące leczenia CML imatynibem	2012	[70]
	Zalecenia dotyczące 1. linii leczenia CML dazatynibem, nilotynibem oraz imatynibem	2012	[71]
	Zalecenia dotyczące leczenia CML dazatynibem, nilotynibem oraz imatynibem w wysokiej dawce pacjentów odpornych na imatyn b	2012	[72]
<b>AHS</b> (Alberta Health Services)	Zalecenia terapeutyczne w CML	2012	[73]

Poniżej przedstawiono opis wskazań zawartych w poszczególnych wytycznych praktyki klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów rozpoczęcia terapii 3. lub 4. linii.

### 3.1.1. Zalecenia polskie

Potwierdzenie diagnozy CML wiąże się z wykazaniem mutacji chromosomowej t(9;22) w badaniu cytogenetycznym komórek szpiku techniką prążkową oraz w badaniu FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*), a także potwierdzeniu obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 w jakościowym i ilościowym badaniu molekularnym komórek krwi obwodowych. Istotną częścią diagnozy CML jest ocena wielkości śledziona zarówno poprzez wykonanie badania przedmiotowego jak i obrazowego. Przed wyborem terapii stosowanej u pacjenta należy rozpoznać fazę CML (przewlekła, akceleracji, blastyczna). [45]

Zgodnie z wytycznymi PTOK oraz PALG, **leczeniem 1.-liniowym pacjentów z CML jest terapia imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem<sup>1</sup>** w dawkach zależnych od fazy choroby (Tabela 21). Przy podejmowaniu decyzji o doborze leczenia należy ocenić stan biologiczny pacjenta, ryzyko niepomyślnego przebiegu choroby oraz obecność chorób współistniejących. [45] PALG zaleca, by rozważyć rozpoczęcie terapii od TKI II generacji (nilotynib lub dazatynib) z uwagi na dowody świadczące o wyższej skuteczności tych interwencji. Leczenie należy rozpocząć niezwłocznie po diagnozie, gdyż jego odwołanie może pogarszać późniejszą odpowiedź na leczenie. Wybrany sposób terapii winien być kontynuowany do momentu pojawienia się objawów nietolerancji lub oporności na stosowane leczenie. [68]

Tabela 21.

Zalecane dawki dla pacjentów z CML z wyszczególnionymi fazami choroby [45]

Faza CML	Terapia	Dawka (mg/dziennie)
Przewlekła	Imatynib	400
	Dazatynib	100
	Nilotyn b	2 x 300
Akceleracji	Imatynib	600
	Dazatynib	140
	Nilotyn b	2 x 400
Blastyczna	Imatynib	2 x 400
	Dazatynib	140

W przypadku nietolerancji lub niepowodzenia leczenia (zarówno oporność pierwotna – brak określonej odpowiedzi po określonym czasie terapii, jak i wtórna – utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi w dowolnym momencie terapii) należy wdrożyć leczenie 2.-liniowe. W 2. linii rekomendowane są następujące opcje terapeutyczne:

- w przypadku niepowodzenia imatynibu:
  - dazatynib lub nilotynib lub bozutynib<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym dla DAZA i NILO leki te dostępne są wyłącznie w ≥2. linii terapii.

<sup>2</sup> Wymieniany ty ko w zaleceniach PALG



- w przypadku niepowodzenia dazatynibu:
  - nilotynib lub bozutynib,
- w przypadku niepowodzenia nilotynibu:
  - dazatynib lub bozutynib. [45, 68]

Jeżeli u pacjenta wykryto mutację Abl, która jest przyczyną oporności na leczenie, przy wyborze kolejnego TKI należy wziąć pod uwagę wrażliwość tejże mutacji na dostępne leki. Dazatynib jest opcją preferowaną w przypadku potwierdzenia występowania mutacji: Y253H, Y253F, E255V, E255K oraz F359V, natomiast nilotynib preferowany jest w przypadku potwierdzenia występowania mutacji: F317L i V299L. Dla chorych z mutacją T315I rozważyć należy natomiast terapię ponatynibem. W przypadku niewykrycia mutacji domeny kinazowej genu ABL wyboru leku 2. linii należy dokonać w oparciu o analizę profilu działań niepożądanych określonego TKI II generacji i profilu schorzeń współistniejących u danego pacjenta. [68]

Po niepowodzeniu lub nietolerancji 2. linii terapii należy zmienić przyjmowany lek na inny akceptowany inhibitor kinazy tyrozynowej. **Z kolei po niepowodzeniu 3. linii leczenia wytyczne PALG zalecają wykonanie alloSCT lub terapię ponatynibem lub omacetaksyną u tych chorych, którzy się do przeszczepu nie kwalifikują.** [68]

W przypadku progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, a także w przypadku stwierdzenia mutacji T315I należy rozważyć wykonanie przeszczepu allogenicznego. [45, 68] U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu należy rozważyć terapię ponatynibem lub omacetaksyną. [68]

**Tabela 22.**  
**Zalecenia terapeutyczne PALG w CML w fazie przewlekłej [68]**

Typ/faza choroby	Rekomendacja
<b>Leczenie 1. linii</b>	
<b>Wszyscy pacjenci</b>	Imatynib 400 mg/d, dazatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 x 300 mg/d
<b>Leczenie 2. linii</b>	
<b>Nietolerancja lub niepowodzenie imatynibu</b>	Dazatynib 100 mg/d, nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutynib 500 mg/d
<b>Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu</b>	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d
<b>Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu</b>	Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d
<b>Niepowodzenie – wszyscy pacjenci</b>	AlloSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I. U chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie <b>ponatynibem</b> 45 mg/d lub omacetaksyną.
<b>Leczenie 3. linii</b>	
<b>Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu</b>	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d
<b>Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu</b>	Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d
<b>Nietolerancja lub niepowodzenie bozutynibu</b>	Dazatyn b 100 mg/d lub nilotynib 2 x 400 mg/d
<b>Niepowodzenie – wszyscy pacjenci</b>	AlloSCT U chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie <b>ponatynibem</b> 45 mg/d lub omacetaksyną.

### 3.1.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych

Wszystkie wytyczne zagraniczne w 1. linii leczenia pacjentów z CML zalecają terapię imatynibem (w dawce 400 – 800 mg dziennie, w zależności od fazy choroby). [42, 69–71, 73] Dodatkowo towarzystwa AHS, ELN, oraz ESMO w fazie przewlekłej choroby, dopuszczają także terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji również w dawkach zależnych od fazy choroby: nilotynibem (2 x 300 – 2 x 400 mg) lub dazatynibem (100 – 140 mg). [42, 69, 73] Także NICE zaleca nilotynib jako leczenie 1. rzutu fazy przewlekłej CML, natomiast nie rekomenduje dazatynibu w 1. linii leczenia CML z obecnością chromosomu Filadelfia. [71] Część wytycznych (ELN, ESMO, NCCN) zawiera informację, że terapię wybranymi TKI należy kontynuować dopóki jest skuteczna i tolerowana przez pacjenta. [42, 50, 69] U pacjentów z opornością na leczenie oraz u tych chorych, u których wystąpiła nietolerancja na stosowany TKI, wytyczne ESMO, NCCN, ELN, oraz AHS zalecają rozpoczęcie 2. leczenia za pomocą innego, zaakceptowanego TKI lub udział w badaniach klinicznych (NCCN). W przypadku odpowiedzi ostrzegawczej zalecane jest natomiast bardziej intensywne monitorowanie ocenianych parametrów. Kryteria odpowiedzi optymalnej, ostrzegawczej lub niepowodzenia terapii przedstawiono w Rozdz. 2.8.2.

**Według wytycznych, pacjenci po niepowodzeniu terapii 1. linii z wykorzystaniem imatynibu powinni rozpocząć leczenie dazatynibem lub nilotynibem, a według wytycznych ELN i NCCN możliwą do rozważenia opcję w tym wskazaniu stanowią także bozutynib lub ponatynib (ELN).** [42, 50, 69, 73] W przypadku niepowodzenia terapii nilotynibem lub dazatynibem zaleca się leczenie innym inhibitorem TKI II generacji (dazatynibem lub nilotynibem), zaś wytyczne ELN zalecają również w tym wskazaniu terapię ponatynibem. [42, 50, 69] W leczeniu 2. linii u pacjentów w fazie przewlekłej CML należy także rozważyć możliwość przeprowadzenia alloSCT. [42, 50, 69, 73]

U pacjentów z niepowodzeniem dwóch TKI, jako opcję 3. linii zaleca się allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych [42, 50, 69, 73] lub terapię niezastosowanym dotychczas TKI. [42, 50] Zarówno wytyczne ELN jak i NCCN uwzględniają możliwość zastosowania ponatynibu po niepowodzeniu 2 poprzednich TKI. [42, 50] NCCN po niepowodzeniu leczenia 3. linii rekomenduje alloSCT, udział w badaniach klinicznych lub stosowane omacetaksyny. [50]

**Tabela 23.**  
Zalecenia terapeutyczne ELN w CML w fazie przewlekłej [42]

Typ/faza choroby	Rekomendacja
<b>Leczenie 1. linii</b>	
Wszyscy pacjenci	Imatynib, dazatynib lub nilotyn b
<b>Leczenie 2. linii</b>	
Nietolerancja na TKI – wszyscy pacjenci	Inny, akceptowany TKI (imatynib, nilotynib, dazatyn b)
Niepowodzenie imatynibu	Dazatyn b, nilotyn b, bozutynib lub <b>ponatynib</b>
Niepowodzenie nilotynibu	Dazatynib, bozutynib lub <b>ponatynib</b> AlloSCT

Typ/faza choroby	Rekomendacja
Niepowodzenie dazatynibu	Nilotynib, bozutynib lub <b>ponatynib</b> AlloSCT
<b>Leczenie 3. linii</b>	
Nietolerancja lub niepowodzenie 2 poprzednich TKI	Inny niż uprzednio stosowane TKI AlloSCT
<b>Mutacja T315I</b>	
Wszyscy pacjenci	<b>Ponatynib</b> AlloSCT

W leczeniu osób z nowo zdiagnozowaną CML w fazie akceleracji (AP) lub kryzy blastycznej (BP) należy rozważyć terapię imatynibem lub dazatynibem, a także w przypadku zaleceń NCCN – nilotynibem, bozutynibem lub omacetaksyną. W fazie BP oraz AP (jeżeli pacjent nie wykazał wystarczającej odpowiedzi na leczenie) należy zawsze dążyć do wykonania alloSCT. Chorych z CML w fazie AP lub BP powstałej w wyniku progresji fazy CP, alloSCT powinien być poprzedzony terapią z użyciem niestosowanego dotąd TKI. [42, 50]

Osobne zalecenia, uwzględnione w wytycznych ELN oraz NCCN, dotyczą osób, u których wystąpiła mutacja T315I. W tej grupie pacjentów, niezależnie od zastosowanych wcześniej terapii wytyczne rekomendują terapię ponatynibem, omacetaksyną (NCCN) lub wykonanie alloSCT. [42, 50]

### 3.1.3. Podsumowanie wytycznych

1. Wszystkie wytyczne w 1. linii leczenia CML zalecają terapię imatynibem, a niektóre z nich dopuszczają w tym wskazaniu także TKI II generacji.
2. W 2. linii leczenia CML należy rozważyć terapię innym niż dotychczas stosowanym TKI (dazatynib, nilotynib, bozutynib) lub przeszczep allogeniczny. Wytyczne ELN uwzględniają w swoich rekomendacjach w 2. linii leczenia CML stosowanie ponatynibu.
3. Ponatynib jest jedną z rekomendowanych terapii w leczeniu 3. linii CML (NCCN, ELN).
4. U pacjentów z CML z mutacją T315I należy rozważyć przeszczep alloSCT lub terapię ponatynibem (PALG, NCCN, ELN).

## 3.2. Status rejestracyjny

Wszystkie spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej wymienionych przez wytyczne praktyki klinicznej decyzją komisji Europejskiej zostały dopuszczone do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej. Dotychczas rejestracji na terenie Unii Europejskiej nie uzyskał natomiast inny, zalecany przez wytyczne lek – omacetaksyna, nienależący do inhibitorów kinazy tyrozynowej. Wykaz dostępnych preparatów wraz ze szczegółowymi wskazaniami w CML przedstawiono poniżej (Tabela 24)

**Tabela 24.**  
**Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w leczeniu CML (stan na 1 listopada 2015 r.)**

Lek	Wskazanie rejestracyjne	Preparat (producent)	Ref.
<b>Imatynib</b>	Dorośli, dzieci i młodzież z <u>nowo rozpoznaną</u> CML Ph+, którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szp ku jako leczenia pierwszego rzutu lub dorośli, dzieci, młodzież z CML Ph+ w fazie CP, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie AC lub BP <sup>a</sup>	<b>Preparat oryginalny:</b> Glivec (Novartis)  <b>Preparaty generyczne:</b> Imakrebin, Imatenil, Imatin b Actavis, Imatinib Polfa, Imatinib Teva, Imatinib Zentiva, Meaxin, Nibix, Telux	[74]
<b>Nilotynib</b>	Dorośli pacjenci z <u>nowo rozpoznaną</u> CML Ph+ w fazie CP	<b>Tasigna (Novartis)</b>	[75]
<b>Dazatynib</b>	Dorośli pacjenci z <u>nowo rozpoznaną</u> CML Ph+ w fazie CP, AP, BP lub w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie w tym leczenie imatynibem	<b>Sprycel (Bristol-Myers Squibb)</b>	[76]
<b>Bozutynib</b>	Dorośli pacjenci z CML Ph+ w fazie CP, AC, BP, którzy byli <u>wcześniej leczeni</u> jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi	<b>Bosulif (Pfizer)</b>	[77]
<b>Ponatinib</b>	Dorośli pacjenci z CML w fazie CP, AP, BP z <u>opornością lub nietolerancją</u> leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I	<b>Iclusig (Ariad)</b>	[78]
<b>Omacetaksyna</b>	Brak rejestracji (podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu)	<b>Tekinex (ChemGenex Europe SAS)</b>	[79]

a) przedstawione w tabeli wskazanie rejestracyjne dotyczy preparatu oryginalnego.

Zarówno ponatinib, jak i pozostałe TKI II generacji, mają w Unii Europejskiej **status leku sierocego**. [10, 80–82] Status taki miał również imatynib, jednak został on zniesiony w związku z końcem ochrony patentowej preparatu oryginalnego. [83]

### 3.3. Implikacje statusu leku sierocego

Mianem leków sierocych (ang. *orphan drugs*) określane są produkty lecznicze stosowane w terapii chorób rzadkich, przewlekłych, zagrażających życiu. Z uwagi na bardzo niewielką liczbę potencjalnych odbiorców, a co za tym idzie, niską stopę zwrotu z inwestycji, leki te nie stanowią dla przemysłu farmaceutycznego obszaru atrakcyjnego inwestycyjnie. Nadawanie statusu leku sierocego służy zachęcaniu koncernów farmaceutycznych do działalności badawczo-rozwojowej także w chorobach rzadkich i ultraradkich. Status technologii sieroczej związany jest z przywilejami, do których należy ułatwienie procesu późniejszej rejestracji leku (zmniejszenie lub odstąpienie od części opłat za ocenę dokumentacji, ogólne uproszczenie pewnych etapów i wymogów związanych z dopuszczeniem do obrotu), odrębny okres wyłączności obrotu na rynku, granty państwowe i ulgi podatkowe powiązane z kosztami poniesionymi na prace badawczo-rozwojowe. Przywileje te są odrębne dla poszczególnych systemów opieki zdrowotnej, podobnie jak różne są definicje chorób rzadkich i ultraradkich stosowane w poszczególnych krajach. Z punktu widzenia procesu refundacyjnego uzyskanie statusu technologii sieroczej daje szansę na zastąpienie podejścia utylitarnego, opartego na analizie opłacalności, podejściem egalitarnym, w którym nacisk położony jest na zapewnieniu wszystkim pacjentom, w tym także tym cierpiącym na choroby rzadkie i ultraradkie równego dostępu do opieki zdrowotnej. Status

leku sierocego skutkuje również zwiększeniem akceptacji decydenta do wysokiej ceny takiej technologii. [84, 85]

W UE status leku sierocego przyznawany jest tym produktom leczniczym, które są zarejestrowane w terapii chorób rzadkich, tj. występujących u  $\leq 5$  chorych na 10 000. Zgodnie z informacjami Komitetu ds. Leków Sierocych CML w 2010 r. występowała u około 41 000 osób na terenie całej Unii Europejskiej, co daje wskaźnik chorobowości **około 0,8 na 10 000**. [10]

### 3.4. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i zagranicą, dotyczące finansowania preparatów: ponatynib, imatynib, dazatynib oraz nilotynib stosowanych w leczeniu CML. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTMiT, a także agencji HTA z Wielkiej Brytanii (NICE, SMC, AWMSG), Francji (HAS), Szwecji (TLV), Kanady (CADTH) oraz Australii (PBAC). W tabeli poniżej (Tabela 25) zestawiono podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA, natomiast w Tabeli 26 opisano szczegóły wydanych rekomendacji.

**Tabela 25.**  
Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA

Preparat	AOTMiT	NICE	PBAC	SMC	HAS	AWMSG	CADTH	TLV
<b>Ponatynib</b>	-	-*	R 2015	R 2015	R 2015	R 2014	IR 2015	R 2015
<b>Imatynib</b>	-	R 2012	R 2003/2006	R 2002	R 2002	-	-	
<b>Dazatynib</b>	-	NR 2012	R 2011	R 2007	R 2007	NR 2011	-	
<b>Nilotynib</b>	R 2012	R 2012	R 2008/2011	R 2008/2011	R 2011	-	-	

R – rekomendowany, NR – nierekomendowany, IR – wstępna rekomendacja

\*z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej NICE nie będzie przeprowadzał oceny efektywności klinicznej i kosztowej ponatynibu

**Tabela 26.**  
**Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA**

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
<b>PONATYNIB</b>				
<b>SMC</b>	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego, opornych lub nietolerujących terapii dazatynibem lub nilotynibem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz u osób z mutacją T315I.	[86]
<b>HAS</b>	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, opornych lub nietolerujących terapii dazatynibem lub nilotynibem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz u osób z mutacją T315I.	[87]
<b>TLV</b>	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML (w tym także u osób z mutacją T315I). Brak szczegółowych wskazań dostępnych w języku angielskim.	[88]
<b>AWMSG</b>	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, opornych lub nietolerujących terapii dazatynibem lub nilotynibem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz u osób z mutacją T315I.	[89]
<b>PBAC</b>	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML po niepowodzeniu terapii dazatynibem lub nilotynibem lub z mutacją T315I po niepowodzeniu leczenia 1. linii imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem.	[90]
<b>CADTH</b>	2015	Wstępna rekomendacja	Wstępnie rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, dla których leczenie innymi TKI jest niewłaściwe (w tym posiadających mutację T315I) lub w przypadku oporności/nietolerancji na wcześniejsze terapie TKI. Finansowanie powinno obejmować pacjentów ze statusem sprawności 0–2 w skali ECOG.	[91]
<b>NICE</b>	bd	Brak	Z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej (szacunkowo N = 84) NICE zrezygnował z przeprowadzania oceny efektywności klinicznej i kosztowej ponatynibu. Pomiędzy braku formalnej oceny lek jest finansowany ze środków publicznych u chorych z obecnością mutacji T315I.	[92]
<b>IMATYNIB</b>				
<b>HAS</b>	2002	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glivec® w osób dorosłych oraz dzieci z nowo zdiagnozowaną CML z chromosomem Ph (+), u których przeszczep szp ku nie może być rozważany jako 1. linia leczenia oraz wśród pacjentów w fazie przewlekłej (po niepowodzeniu terapii interferonem alfa), akceleracji lub przełomu blastycznego.	[93]
<b>NICE</b>	2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych imatynibu w leczeniu 1. linowym pacjentów z CML z chromosomem PH (+) w fazie przewlekłej, akceleracji oraz przełomu blastycznego. Stanowisko uzasadniono efektywnością kosztową, długotrwałą skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa produktu.	[70, 71]
	2012	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych imatynibu w wysokiej dawce w u osób dorosłych z CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego opornych na terapię standardową dawką imatynibu. Stanowisko uzasadniono niską efektywnością kosztową oraz skutecznością leku.	[72]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
PBAC	2003	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glivec® w leczeniu 1. liniowym osób dorosłych z CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej.	[94]
	2006	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glivec® w kontynuacji leczenia CML w fazie przewlekłej.	[95]
SMC	2002	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glivec® w leczeniu CML w fazie przewlekłej pod nadzorem hematologa lub onkologa. Stanowisko uzasadniono skutecznością kliniczną produktu.	[96]
<b>DAZATYNIB</b>				
AWMSG	2011	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu CML z Ph (+) w fazie przewlekłej osób nowo zdiagnozowanych. Stanowisko uzasadniono brakiem efektywności kosztowej produktu.	[97]
HAS	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, z opornością lub nietolerancją poprzedniej terapii (w tym leczenia imatynibem).	[98]
NICE	2012	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych dazatynibu w leczeniu 1. linii dorosłych z CML z chromosomem Ph (+). Stanowisko uzasadniono brakiem efektywności kosztowej produktu.	[71]
	2012	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia dazatynibem dorosłych z CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego opornych na leczenie standardową dawką imatynibu. Stanowisko uzasadniono niską efektywnością kosztową produktu.	[72]
PBAC	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu nowo zdiagnozowanej CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej oraz pierwotnie zdiagnozowanej CML. Stanowisko uzasadniono dobrą efektywnością kosztową produktu.	[99]
SMC	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu dorosłych z CML w fazie przewlekłej opornych lub nietolerujących wcześniejszej terapii (w tym terapii imatynibem).	[100]
<b>NILOTYNIB</b>				
AOTM	2012	Pozytywna	Rekomenduje odjęcie refundacji produktu leczniczego Tasigna® w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”. Stanowisko uzasadniono skutecznością kliniczną produktu.	[101]
HAS	2008	Pozytywna	Rekomendacja finansowania ze środków publicznych produktu Tasigna® w leczeniu dorosłych z CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej lub akceleracji u pacjentów opornych lub nietolerujących wcześniejszej terapii (w tym terapii imatynibem).	[102]
	2011	Pozytywna	Rekomendacja finansowania ze środków publicznych produktu Tasigna® w leczeniu dorosłych z nowo zdiagnozowaną CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej.	[103]
NICE	2012	Pozytywna	Rekomendacja finansowania ze środków publicznych nilotynibu w leczeniu 1. linii dorosłych z CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej, pod warunkiem, że producent leku zgodzi się na obniżenie ceny nilotynibu ustaloną w ramach dostępu pacjenta ( <i>Patient Access Scheme</i> ). Stanowisko uzasadniono skutecznością produktu.	[71]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
	2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych nilotynibu w leczeniu dorosłych z CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej lub akceleracji opornych lub nietolerujących terapii imatynibem (pod warunkiem, że producent leku zgodzi się na obniżenie ceny nilotynibu ustaloną w ramach dostępu pacjenta). Stanowisko uzasadniono skutecznością kliniczną leku.	[72]
<b>PBAC</b>	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Tasigna® w leczeniu CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej lub akceleracji u osób po niepowodzeniu terapii imatynibem. Stanowisko uzasadniono zmniejszeniem kosztów w porównaniu z terapią dazatyn bem.	[104]
	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Tasigna® w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej oraz chorych z pierwotną diagnozą CML. Stanowisko uzasadniono dostateczną efektywnością kosztową.	[105]
<b>SMC</b>	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Tasigna® w leczeniu CML z chromosomem Ph (+) w fazie przewlekłej, u osób opornych lub nietolerujących co najmniej 1 wcześniejszej terapii (w tym terapii imatynibem).	[106]
	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Tasigna® w leczeniu dorosłych z nowo zdiagnozowaną CML w fazie przewlekłej. Stanowisko uzasadniono skutecznością produktu.	[107]



## 3.5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 3.5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce w leczeniu chorych z CML refundacją ze środków publicznych objęto imatynib, nilotynib oraz dazatynib. [108] W 1. linii leczenia dostępny jest wyłącznie imatynib, a także jego odpowiedniki generyczne, które są finansowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Z kolei nilotynib oraz dazatynib zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)”, zgodnie z którym preparaty te zarezerwowane zostały do leczenia 2. i 3. linii. [108]

**Tabela 27.**  
Status refundacyjny inhibitorów kinazy tyrozynowej dostępnych w Polsce w leczeniu CML (stan na 1 listopada 2015 r.) [108]

Lek	Status refundacyjny	Szczegóły
Imatynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>katalogu chemioterapii</u>
Nilotynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>programu lekowego</u> dla pacjentów po niepowodzeniu (nietolerancji lub przeciwwskazaniach) leczenia imatynibem
Dazatynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach <u>programu lekowego</u> dla pacjentów po niepowodzeniu (nietolerancji lub przeciwwskazaniach) leczenia imatynibem
Bozutynib	Nierefundowany <sup>a</sup>	nd
Ponatynib	Nierefundowany	nd

a) jak dotąd nie złożono wniosku o objęcie bozutynibu refundacją.

### 3.5.2. Założenia aktualnego programu lekowego

W Polsce pacjenci z CML, u których nie uzyskano oczekiwanej poprawy w wyniku stosowania imatynibu mogą korzystać z inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji, które są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)”. Aktualnie dostępnymi opcjami są nilotynib i dazatynib, przy czym wybór preparatu pozostawiony został do decyzji lekarza. [108]

#### Kryteria kwalifikacji

W przypadku obu wymienionych leków kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+),
- wiek powyżej 18. roku życia,
- stan ogólny 0–2 w skali WHO,
- pacjentów w fazie przewlekłej lub akceleracji leczonych dotychczas imatynibem:

- u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I,
- którzy nie osiągnęli:
  - remisji hematologicznej po  $\geq 3$  miesiącach leczenia,
  - częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem,
  - odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem,
- którzy utracili uzyskaną wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną,
- ze stwierdzoną progresją choroby,
- nietolerujący imatynibu.

**Pacjent spełniający kryteria wyłączenia z terapii 2. linii może następnie otrzymać leczenie z wykorzystaniem nieprzyjmowanego dotąd TKI II generacji.** Do stosowania nilotynibu kwalifikowani są zatem pacjenci w fazie przewlekłej lub akceleracji, leczeni dotychczas dazatynibem, z nietolerancją lub z niepowodzeniem tej terapii. Do leczenia dazatynibem kwalifikuje się natomiast pacjentów w fazie przewlekłej i akceleracji leczonych dotychczas nilotynibem, nietolerujących lub z niepowodzeniem tej terapii. Dodatkowo do leczenia dazatynibem zakwalifikowani mogą być chorzy w fazie kryzy blastycznej nieleczeni dotąd dazatynibem, nietolerujący lub nieodpowiadających na imatynib. [108]

### Kryteria wyłączenia

Leczenie należy przerwać w przypadku:

- wystąpienia nadwrażliwości na otrzymywany lek,
- pojawienia się objawów toksyczności  $>2$  według WHO,
- stanu sprawności 3-4 wg WHO,
- stwierdzenia braku skuteczności po 3 miesiącach leczenia, tj.:
  - brak remisji hematologicznej lub
  - brak remisji cytogenetycznej mniejszej
- braku odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach leczenia,
- znalezienia dawcy szpiku i podjęcia decyzji o wykonaniu przeszczepu,
- stwierdzenia progresji choroby trakcie terapii,
- toksyczności hematologicznej lub pozahematologicznej w stopniu  $\geq 3$ ., która przejawia się pomimo przerw w leczeniu.<sup>3</sup>

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta, z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. [108]

### 3.5.3. Założenia proponowanego programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej pacjenci z CML z opornością na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej oraz chorzy, w przypadku których zastosowanie innego niż PONA leku

<sup>3</sup> Ostatni warunek dotyczy tylko terapii dazatynibem.

z grupy TKI nie jest właściwe, zyskają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1) ponatynibem.” [109]

### Kryteria kwalifikacji

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+),
- wiek powyżej 18. roku życia,
- stan ogólny 0–2 w skali WHO,
- świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

### Kryteria wyłączenia

Leczenie należy przerwać w przypadku:

- wystąpienia nadwrażliwości na ponatynib,
- utrzymywania się działań niepożądanych powyżej 2. stopnia wg WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- stanu sprawności 3-4 wg WHO,
- stwierdzenia braku skuteczności po 3 miesiącach leczenia, tj.:
  - brak remisji hematologicznej lub
  - brak remisji cytogenetycznej minimalnej (odsetek komórek Ph+ w szpiku >95%)
- braku częściowej remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph+ w szpiku >35%) po 6 miesiącach leczenia lub BCR-ABL >10% [IS],
- znalezienia dawcy szpiku i podjęcia decyzji o wykonaniu przeszczepu,
- stwierdzenia w trakcie terapii progresji choroby (utrata odpowiedzi hematologicznej, utrata dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawienie się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji ABL.

Leczenie należy kontynuować dopóki przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta, z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. [109]

## 3.6. Praktyka kliniczna w Polsce

Informacji odnośnie praktyki klinicznej w Polsce poszukiwano na stronach NFZ (dane dla liczby osób leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”) oraz w biuletynie Poltransplantu (dane na temat liczby przeszczepów komórek krwiotwórczych w Polsce). Dodatkowo korzystano również z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 11 lekarzy specjalistów z dziedziny hematologii, leczących aktualnie 1452 pacjentów z CML. Eksperti w ankietach umieszczali

faktyczne dane dotyczące liczby pacjentów zależnie od sposobu leczenia, występowania mutacji T315I, etc., co oznacza, że wiarygodność danych ocenić należy na poziomie danych rejestrowych. Niemniej jednak odpowiedzi na niektóre pytania z kwestionariusza stanowią opinie ankietowanych ekspertów.

### 3.6.1. Dane ankietowe

#### Umieszczenie ponatynibu w terapii CML

Według opinii ekspertów i przy uwzględnieniu proponowanego programu lekowego ponatynib mógłby być stosowany w następujących sytuacjach klinicznych (Rysunek 3):

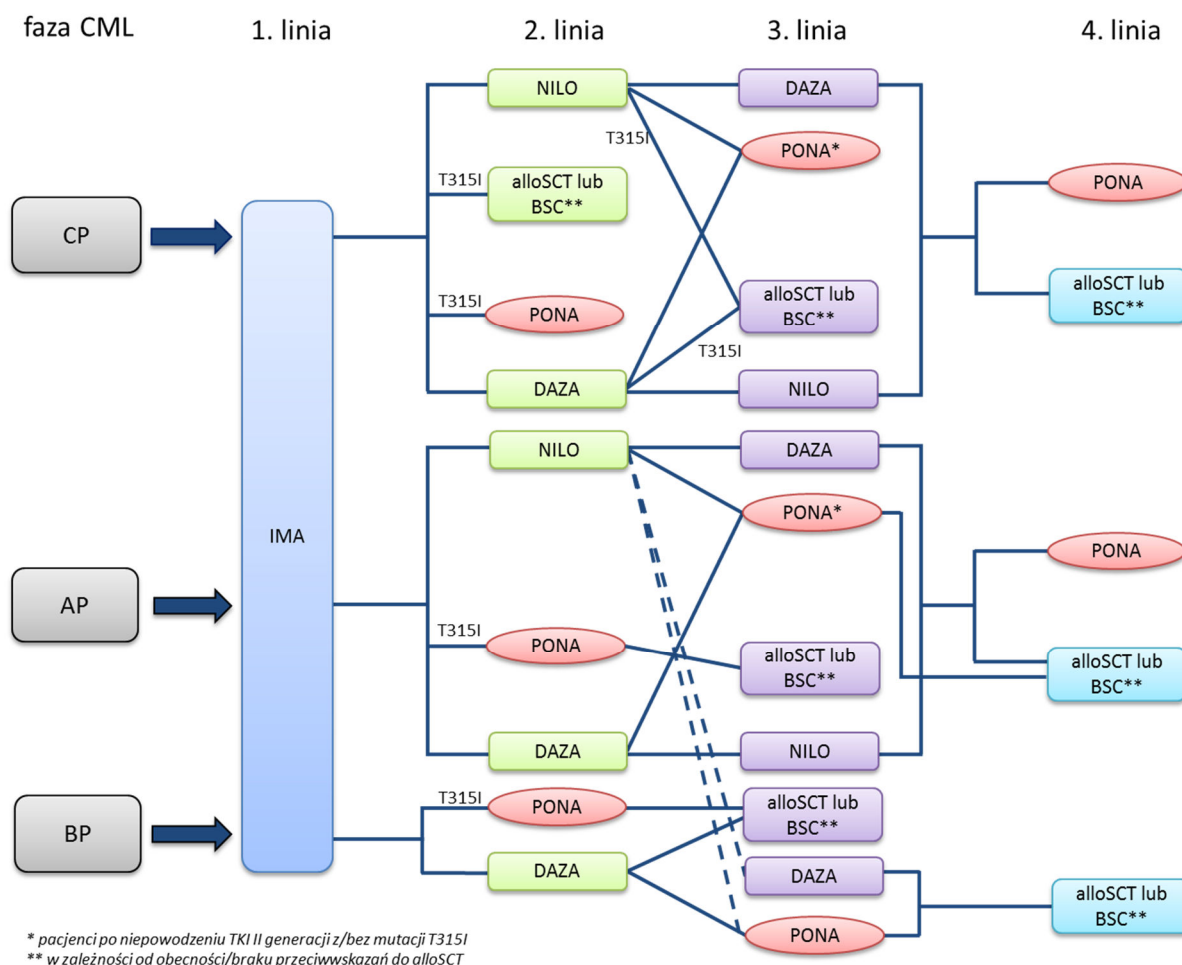
##### 1. W fazie przewlekłej:

- u chorych z mutacją T315I (≥2. linii, jako alternatywa dla alloSCT lub BSC),
- po niepowodzeniu TKI II generacji, w przypadku przeciwwskazań do leczenia za pomocą niestosowanego dotąd TKI (3. linia, jako alternatywa dla alloSCT lub BSC),
- po niepowodzeniu terapii sekwencyjnej DAZA-NILO lub NILO-DAZA (4. linia, jako alternatywa dla alloSCT lub BSC).

##### 2. W fazie akceleracji oraz kryzy blastycznej (jako leczenie „pomostowe” do przeszczepu)

- u chorych z mutacją T315I (≥2. linii, w celu wywołania remisji choroby co tym samym umożliwiłoby kwalifikację pacjenta do alloSCT, jako tzw. „pomost do przeszczepu”),
- po niepowodzeniu TKI II generacji, w przypadku przeciwwskazań do leczenia za pomocą niestosowanego dotąd TKI (3. linia, jako alternatywa dla BSC),
- po niepowodzeniu terapii sekwencyjnej DAZA-NILO lub NILO-DAZA (4. linia), jako alternatywa dla BSC).

**Rysunek 3.**  
**Miejsce dla ponatynibu w terapii CML w Polsce zgodnie z aktualną praktyką kliniczną**



### Oszacowanie wielkości populacji docelowej

Dane ankietowe pozwoliły na oszacowane liczby pacjentów po niepowodzeniu terapii sekwencyjnej DAZA-NILO lub NILO-DAZA (zatem po niepowodzeniu 3. linii) oraz liczby chorych z mutacją T315I. Eksperti wskazali również liczbę pacjentów, z obydwu wymienionych grup, u których lek ten faktycznie zostałby zastosowany. Średnie oszacowanie populacji docelowej przez ekspertów wynosi 148 pacjentów, w tym 38 (26%) chorych z mutacją T315I. Spośród nich, ponatynib byłby stosowany u 93 pacjentów (Tabela 28).

Pełne oszacowanie populacji docelowej, uwzględniające również pacjentów po niepowodzeniu dwóch leków z grupy TKI, z przeciwwskazaniami do terapii kolejnym preparatem II generacji (a zatem w 3. linii leczenia) zostanie przeprowadzone w analizie wpływu na budżet.

**Tabela 28.**  
Szczegółowe wyniki ankietowego oszacowania populacji docelowej w Polsce

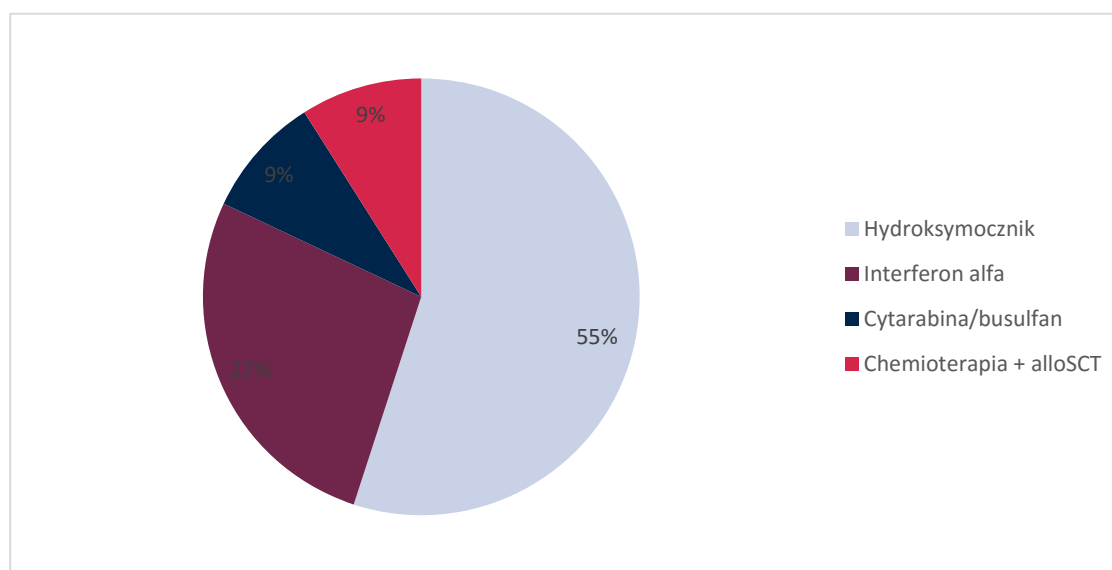
Numer ankiety	Liczba pacjentów z CML w Polsce		Liczba pacjentów z CML w Polsce, u których zastosowano by ponatynib	
	Po niepowodzeniu 3 TKI	Z mutacją T315I	Po niepowodzeniu 3 TKI	Z mutacją T315I
1	30	20	30	20
2	150	50	95	35
3	150	75	75	70
4	50	40	40	30
5	200	25	150	25
6	600 <sup>a)</sup>	55	-	45
7	100	10	30	5
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	90	30	20	10
11	-	-	-	-
<b>ŚREDNIA</b>	<b>110</b>	<b>38</b>	<b>63</b>	<b>30</b>

a) ankieta nie została włączona do obliczenia średniej, ze względu na skrajną wartość.

### Leczenie po niepowodzeniu/nietolerancji dostępnych leków z grupy TKI

Zgodnie z danymi ekspertów, aktualnie u pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji dostępnych leków z grupy TKI stosowane jest najlepsze leczenie podtrzymujące, w ramach którego pacjent może otrzymać: hydroksymocznik, cytarabinę, busulfan lub interferon alfa. U części pacjentów wykonywany jest alloSCT. Najczęściej stosowaną opcją jest hydroksymocznik (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
Leczenie pacjentów z CML po niepowodzeniu/nietolerancji aktualnie dostępnych leków z grupy TKI



### 3.6.2. Dane NFZ oraz POLTRANSPLANTU

Nie udało się odnaleźć informacji odnośnie liczby pacjentów leczonych w Polsce za pomocą poszczególnych TKI. W pierwszym półroczu 2015 r. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” terapię nilotynibem lub dazatynibem otrzymało w sumie 876 pacjentów. [110]

Na stronie internetowej Poltransplantu odnaleziono natomiast dane dla liczby przeszczepów wykonywanych u pacjentów z CML. Rocznie wykonywanych jest ich nie więcej niż 28 (przed rokiem 2013 było ich kilkanaście rocznie, Tabela 29), przy czym dostępne dane nie pozwoliły na określenie charakterystyki pacjentów w odniesieniu do fazy choroby ani obecności mutacji T315I. (Tabela 29)

**Tabela 29.**  
Liczba wykonywanych rocznie alloSCT u pacjentów z CML [111–116]

Rok	Dawca spokrewniony	Dawca niespokrewniony	Łącznie alloSCT
2014	11	17	28
2013	6	19	25
2012	5	14	19
2011	8	9	17
2010	bd	19	bd
2009	bd	17	bd

### 3.7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

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

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [117, 118]

Ponatinib jest pan-inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL III generacji i posiada aktywność w stosunku do wszystkich znanych jego mutacji, w tym również T315I, która warunkuje oporność choroby na wszystkie dostępne dotąd leki z grupy TKI. Wskazania rejestracyjne ponatinibu obejmują pacjentów z CML:

1. we wszystkich fazach choroby - tj. CP, AP oraz BP - z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem, u których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych,
2. z mutacją T315I.

U pacjentów z opornością lub nietolerancją TKI II generacji wytyczne praktyki klinicznej zalecają zamianę dotychczasowego leczenia na inny, nieprzyjmowany dotąd lek z grupy TKI II generacji, tj.: **nilotynib** - u pacjentów wcześniej leczonych dazatynibem, **dazatynib** - u chorych wcześniej leczonych nilotynibem lub **bozutynib**. W warunkach polskich, pacjenci po niepowodzeniu DAZA i NILO (lub jednego z wymienionych, jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania drugiego) są aktualnie pozbawieni możliwości skutecznego leczenia farmakologicznego. W przypadku niepowodzenia wszystkich wymienionych opcji, a także w grupie chorych z mutacją T315I, wytyczne zalecają wykonanie **alloSCT** lub, w przypadku występowania przeciwwskazań do przeszczepu, **najlepsze leczenie wspomagające** (*Best Supportive Care*), w ramach którego zdecydowanie najczęściej podawany jest hydroksymocznik (55%), natomiast rzadziej stosowane są interferon alfa, cytarabina lub busulfan. AlloSCT stanowi inwazyjną opcję o wysokim ryzyku zgonu oraz późniejszych powikłań związanych zarówno z poprzedzającą go agresywną, mieloablacyjną chemioterapią, jak i późniejszym leczeniem immunosupresyjnym. Ponadto, przeprowadzenie alloSCT wymaga znalezienia dawcy o odpowiednim układzie zgodności tkankowej HLA.

W przypadku progresji CML do faz zaawansowanych, tj.: AP lub BP, u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, u których udaje się uzyskać odpowiedź hematologiczną dąży się do wykonania alloSCT, a farmakoterapia z wykorzystaniem TKI ma na celu uzyskanie i utrzymanie CHR przed zabiegiem. Dlatego też, u chorych w fazach CML-AP oraz CML-BP ponatynib stosowany będzie najpewniej jako terapia wysokiej skuteczności w celu wywołania odpowiedzi hematologicznej, jako leczenie pomostowe poprzedzające alloSCT. Aktualnie, w tym celu podawany jest hydroksymocznik (u pacjentów po niepowodzeniu TKI II generacji).

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego ponatynib ma być stosowany u dorosłych pacjentów z CML, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. Tak zdefiniowana populacja docelowa obejmowała będzie:

- pacjentów po niepowodzeniu 3. linii terapii (imatynib oraz obydwa finansowane w Polsce TKI II generacji, tj. NILO oraz DAZA);
- chorych z obecnością mutacji T315I, w przypadku której nie ma skutecznej farmakoterapii poza ponatynibem;
- pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii NILO i/lub DAZA, o ile wszystkie inne leki z grupy TKI zostały już wykorzystane.

Zgodnie z obecnymi uwarunkowaniami refundacyjnymi w Polsce pacjenci z tak zdefiniowanej populacji pozbawieni są możliwości skutecznej farmakoterapii, dlatego też żaden z dostępnych leków z grupy TKI nie stanowi adekwatnego komparatora dla PONA w ramach analizy HTA. Ewentualne objęcie finansowaniem ponatynibu ze środków publicznych pozwoli na kontynuację farmakoterapii **u chorych w fazie przewlekłej CML po niepowodzeniu lub/i z przeciwwskazaniami do stosowania dostępnych TKI, przez co najpewniej w tej grupie chorych lek ten będzie stanowił opcję konkurencyjną dla alloSCT**.



W zaawansowanych fazach choroby, tj.: CML-AP oraz CML-BP, PONA będzie stanowić terapię pomostową poprzedzającą alloSCT u chorych po niepowodzeniu TKI II generacji, stąd ani przeszczep ani preparaty TKI nie będą stanowiły opcji konkurencyjnej dla ponatynibu, a tym samym nie będą komparatorami w analizach HTA. Obecnie jedyną formę terapii u chorych w zaawansowanych stadiach CML po niepowodzeniu i/lub z przeciwwskazaniami do TKI II generacji stanowi hydroksymocznik podawany w celu indukcji odpowiedzi hematologicznej przed przeszczepem. Dlatego też **u chorych w zaawansowanych fazach choroby po niepowodzeniu lub/i z przeciwwskazaniami do stosowania dostępnych TKI jako komparator rozważany będzie wyłącznie hydroksymocznik podawany w ramach tzw. najlepszej dostępnej terapii wspomagającej (BSC).**

Hydroksymocznik podawany w ramach terapii paliatywnej stanowi również jedyną dostępną formę leczenia u **pacjentów w każdej z faz zaawansowania choroby, po niepowodzeniu i/lub przeciwwskazaniami dla wszystkich dostępnych TKI oraz niekwalifikujących się do przeprowadzenia alloSCT.** Dlatego też w tej grupie chorych hydroksymocznik w ramach najlepszej dostępnej terapii wspomagającej stanowi jedyny dostępny komparator dla PONA (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ponatynibu w terapii CML

Opcja terapeutyczna	Komparator dla PONA			Uzasadnienie wyboru komparatora
	CP	AP	BP	
<b>Imatynib</b>	NIE	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecany i stosowany jedynie w 1. linii terapii</li> <li>Wysokie ryzyko rozwoju lekooporności</li> <li>Nieskuteczny w przypadku mutacji lekoopornych, jak np. T315I</li> <li>Powtórna terapia niezalecana</li> <li><b>Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego PONA jest przeznaczony dla pacjentów, dla których zastosowanie innych TKI (w tym IMA) nie jest właściwe z powodów klinicznych</b></li> </ul>
<b>Dazatynib</b>	NIE	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecany przez wytyczne w terapii 1., 2. , lub 3. linii,</li> <li>Rejestracja i refundacja we wszystkich fazach CML</li> <li>Stosowany w praktyce klinicznej w PL w 2. i/lub 3. linii</li> <li>Nieskuteczny w przypadku mutacji lekoopornych, jak np. T315I</li> <li><b>Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego PONA jest przeznaczony dla pacjentów, dla których zastosowanie innych TKI (w tym DAZA) nie jest właściwe z powodów klinicznych</b></li> </ul>
<b>Nilotynib</b>	NIE	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecany przez wytyczne w terapii 1., 2. , lub 3. linii,</li> <li>Rejestracja i refundacja we wszystkich fazach CML</li> <li>Stosowany w praktyce klinicznej w PL w 2. i/lub 3. linii</li> <li>Nieskuteczny w przypadku mutacji lekoopornych, jak np. T315I</li> <li><b>Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego PONA jest przeznaczony dla pacjentów, dla których zastosowanie innych TKI (w tym NILO) nie jest właściwe z powodów klinicznych</b></li> </ul>
<b>Bozotynib</b>	NIE	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak refundacji w PL</li> <li>Niestosowany w praktyce klinicznej w PL</li> <li>Nieskuteczny w przypadku mutacji lekoopornych, jak np. T315I</li> </ul>
<b>AlloSCT</b>	<b>TAK</b>	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecany przez wytyczne po niepowodzeniu TKI II generacji</li> <li>Finansowany ze środków publicznych w Polsce</li> <li>Stosowany w praktyce klinicznej</li> <li>U chorych w fazie CP będzie zastępowany przez PONA (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej)</li> <li>W fazach zaawansowanych PONA nie będzie konkurował z alloSCT, lecz stanowił terapię pomostową do przeszczepu</li> </ul>

Opcja terapeutyczna	Komparator dla PONA			Uzasadnienie wyboru komparatora
	CP	AP	BP	
BSC	TAK <sup>a</sup>	TAK	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydroksymocznik jest zarejestrowany i refundowany ze środków publicznych w Polsce</li> <li>Stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów po niepowodzeniu lub/i z przeciwwskazaniami do stosowania dostępnych TKI jako terapia pomostowa do przeszczepu – opcja konkurencyjna dla PONA)</li> <li>Stosowany jako terapia paliatywna u osób po niepowodzeniu lub/i z przeciwwskazaniami do stosowania dostępnych TKI niekwalifikujących się do alloSCT</li> </ul>
Omacetaksyna	NIE	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak rejestracji w UE i refundacji w PL</li> <li>Niestosowany w praktyce klinicznej w PL</li> </ul>

a) u pacjentów z przeciwwskazaniami do przeszczepu.

## 3.8. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 3.8.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ponatynibu zgonie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz wytycznymi praktyki klinicznej stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

### 3.8.2. Interwencja

Interwencję ocenianą stanowić będzie **ponatynib** stosowany doustnie w dawce początkowej **45 mg raz dziennie**.

### 3.8.3. Komparatory

Komparatorami dla ponatynibu w ramach analiz HTA będą:

*W fazie przewlekłej CML:*

- **alloSCT**
- **BSC** (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu): **hydroksymocznik**

*W fazie akceleracji CML:*

- **BSC: hydroksymocznik**

*W fazie kryzy blastycznej CML:*

- **BSC: hydroksymocznik**

### 3.8.4. Punkty końcowe

Podstawowym celem terapii CML jest wydłużenie przeżycia pacjentów oraz zmniejszenie ryzyka progresji choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych.

W praktyce klinicznej ocenę skuteczności terapii u danego pacjenta przeprowadza się w oparciu o wartości parametrów biochemicznych, cytogenetycznych i molekularnych, czyli ocenia się uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej oraz molekularnej. Wykazano bowiem, że wystąpienie odpowiedzi cytogenetycznej lub molekularnej stanowi korzystny czynnik rokowniczy, zarówno odnośnie wydłużenia przeżycia całkowitego, jak również redukcji ryzyka progresji do bardziej zaawansowanych faz CML (Rozdz.2.8.2).

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

W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej ocenione zostaną następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych (EFS),
- nawroty,
- zgony,
- progresja choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych,
- odpowiedź na leczenie:
  - hematologiczna,
  - cytogenetyczna,
  - molekularna,
- zdarzenia niepożądane: ogółem, prowadzące do zaprzestania leczenia, ciężkie, a także poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.

## 3.9. Kierunki analiz

### 3.9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna przeprowadzona zostanie w oparciu o badania kliniczne zidentyfikowane w wyniku systematycznego przeglądu baz informacji medycznej, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [117] oraz zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia [118]. Do analizy włączone zostaną badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe), opisanym w rozdz. 3.8.

Na podstawie wstępnej oceny dowodów naukowych stwierdzono, że niedostępne są żadne badania porównawcze dla interwencji ocenianej, ani dla komparatorów, stąd wnioskowanie najpewniej

przeprowadzone będzie w oparciu o ilościowe zestawienie wyników badań dla wszystkich opcji. Z tego względu w przeglądzie systematycznym wyszukiwane będą badania dotyczące zarówno interwencji ocenianej, jak i wybranych komparatorów.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa, uwzględniająca zarówno wyniki badań klinicznych, jak i alerty bezpieczeństwa, publikowane na stronach internetowych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA i MHRA).

### **3.9.2. Analiza ekonomiczna**

Przygotowywanie analiz ekonomicznych ma wątpliwe uzasadnienie w przypadku oceny technologii sierocych, do jakich należy ponatynib. Uzyskane współczynniki kosztów-efektywności (lub kosztów użyteczności) z reguły kształtują się powyżej granicy opłacalności określonego w ustawie, tj. trzykrotności PKB brutto *per capita* za jednostkę efektu zdrowotnego lub QALY. Wynika to z faktu, że leki adresowane do niewielkich populacji chorych są bardzo drogie. Przedstawianie współczynników inkrementalnych kosztów efektywności lub kosztów użyteczności nie ułatwia podejmowania decyzji refundacyjnych. Bardziej słuszne wydaje się podejście egalitarne, w ramach którego wystarczające jest uzasadnienie ceny preparatu.

Jednakże zgodnie z wytycznymi AOTM, jak również zgodnie z Ustawą Refundacyjną z dnia 12 maja 2011 r. przedstawienie wyników pełnego raportu HTA, składającego się z analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet jest obligatoryjne również w przypadku technologii sieroczej, będącej nową technologią, która nie ma odpowiednika refundacyjnego. Dodatkowo, analiza ekonomiczna jest przydatna w budowaniu strategii cenowej leku.

W związku z powyższym, w oparciu o dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z analizy klinicznej przeprowadzona zostanie analiza ekonomiczna w formie analizy kosztów-użyteczności. W analizie ekonomicznej przedstawiona zostanie ocena kosztów związanych z leczeniem CML w ramach proponowanego programu lekowego.

### **3.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Rolą analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest zmniejszenie niepewności decydenta odnośnie wielkości przyszłych wydatków związanych z finansowaniem bądź niefinansowaniem tej terapii.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw dla płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii ponatynibem u tych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla ponatynibu w leczeniu CML uwzględniać będzie 2 scenariusze. Scenariusz „istniejący” obejmujący aktualnie stosowane w terapii pacjentów z populacji

docelowej leczenie podtrzymujące – z uwagi na brak dostępnych efektywnych opcji terapeutycznych. W scenariuszu „nowym” dodatkowo uwzględniony będzie ponatynib. Dla każdego ze scenariuszy przedstawione będą 3 warianty: minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny.

Wynikiem analizy będzie podanie konsekwencji (finansowych, etycznych i społecznych) dla płatnika wynikających z objęcia refundacją ponatynibu u chorych z CML.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego, spowodowanych objęciem refundacją preparatu Iclusig®, dodatkowo wykonana będzie analiza racjonalizacyjna.

## 4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

### 4.1. Ponatynib (Iclusig®)

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe. Inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE24 [78]

#### Mechanizm działania

Ponatynib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL, która stymuluje komórki białaczkowe do niekontrolowanych podziałów. Ponatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością  $IC_{50}$  wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. [78, 119]

#### Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

- przewlekła białaczka szpikowa (faza przewlekła, faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem, u chorych dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I),
- ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem, u chorych dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. [78]

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [78]

#### Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka początkowa ponatynibu wynosi 45 mg raz na dobę podawana doustnie jako tabletki powlekane aż do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy. [78] W najbardziej aktualnych zaleceniach dotyczących dawkowania ponatynibu sugerowane jest obniżenie dawki do 15 mg dziennie u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PCyR lub molekularną na poziomie MR1<sup>4</sup> [109].

---

<sup>4</sup> BCR-ABL < 10% [IS]

## Działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zalicza się: zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, ból w obrębie jamy brzusznej, biegunkę, wymioty, zaparcia, nudności, zwiększenie stężenia lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypkę, suchość skóry, ból kości, stawów i mięśni, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców, zmęczenie, astenię, obrzęk obwodowy, gorączkę i ból. Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) to: zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, pancytopenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwienno mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parastezja, przemijający napad niedokrwienno, nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienno serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca (niekiedy z zaczerwienieniem skóry), zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia i nadciśnienie płucne. [78]

## Status rejestracyjny

Ponatinib (Iclusig®) decyzją Komisji Europejskiej został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 01 lipca 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Ariad Pharma. [78, 119]

Od 2 lutego 2010 r. produkt leczniczy Iclusig® ma status leku sierocego w terapii CML oraz ALL. [10, 120, 121]

## Status refundacyjny w Polsce

Ponatinib (Iclusig®) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

## 4.2. Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

### Opis procedury

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT) polega na przeszczepieniu choremu (biorcy) zdrowych komórek pobranych od spokrewnionego lub niespokrewnionego dawcy. Przeżycie po alloSCT zależne jest od wieku pacjenta, fazy choroby w momencie zabiegu oraz zgodności biorcy i dawcy w układzie HLA. [23] Przed przeszczepem pacjenci poddawani są postępowaniu przygotowawczemu (tzw. kondycjonowaniu). Wyróżnia się 2 rodzaje kondycjonowania:

- mieloablacyjne – wysokodawkowana chemioterapia lub radiochemioterapia, która ma na celu zniszczenie układu krwiotwórczego biorcy wraz komórkami nowotworowymi,
- niemieloablacyjne (zredukowane kondycjonowanie, RIC) – terapia immunoablacyjna, podczas której następuje tylko częściowe zniszczenie komórek krwiotwórczych. [122]

## Wskazania

Najczęstszym wskazaniem do wykonania alloSCT są białaczki (w tym m.in. ostre białaczki szpikowe, ostre białaczki limfoblastyczne, przewlekła białaczka szpikowa) oraz zespoły mielodysplastyczne. [68]

U pacjentów z CML przeszczep należy rozważyć w fazie przewlekłej u chorych wykazujących oporność lub nietolerancję na  $\geq 1$  TKI II generacji, a także w fazie AP i BP po uzyskaniu poprawy hematologicznej oraz cytogenetycznej. [45] Szczegółowe wskazanie dotyczące alloSCT u osób z CML przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Przyjmuje się, iż górna granica wieku dla alloSCT (z przygotowaniem mieloablacyjnym) to 55–60 lat, u starszych pacjentów istnieje możliwość przeprowadzenia zredukowanego kondycjonowania. Stosowanie TKI (imatynibu, dazatynibu lub nilotynibu) przed wykonaniem przeszczepu nie posiada negatywnego wpływu na skuteczność lub powikłania związane z zabiegiem. [68]

**Tabela 31.**  
**Wskazania do alloSCT u osób z CML [68]**

Czas	Grupa pacjentów
<b>Poszukiwanie dawcy rodzinnego</b>	
Diagnoza	Faza AP, BP Wiek <20 lat Obecne warunki Ryzyko CCA
Niepowodzenie imatynibem lub TKI II generacji	Wszyscy pacjenci
<b>Poszukiwanie dawcy niespokrewnionego</b>	
Diagnoza	Faza AP, BP
Niepowodzenie imatynibem	Progresja do AP, BC T315I Oporność hematologiczna na imatynib
W trakcie lub po leczeniu TKI II generacji	Niepowodzenie
<b>Przeprowadzenie alloSCT</b>	
Diagnoza	Faza AP, BC (zalecane wstępne leczenie TKI II generacji)
Niepowodzenie imatynibem lub TKI II generacji	Progresja do AP, BC (zalecane wstępne leczenie TKI II generacji) T315I



## Powikłania

Do powikłań obserwowanych podczas leczenia mieloablacyjnego należą: nudności, wymioty, zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego, utrata owłosienia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół niedrożności zatokowej wątroby, zespół przebiegania naczyń włosowatych, rozsiane krwawienie do pęcherzyków płucnych, mikroangiopatia zakrzepowa oraz zespół samoistnego zapalenia płuc. [68] Natomiast wśród komplikacji występujących po wykonaniu przeszczepu wyróżnia się: zakażenia, ostrą lub przewlekłą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (w tym, w przypadku ostrej GvHD: rumień, wysypka, pęcherze, złuszczenia, biegunka, ból, niedrożność jelit, żółtaczką, a w przypadku przewlekłej GvHD: zmiany skórne, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie przydatków, zapalenie błon śluzowych, zespół suchości jamy ustnej, suche zapalenie spojówki i twardówki, zespół złego wchłaniania, cholestaza, zarostowe zapalenia oskrzelików, zapalenie powięzi i stawów), długoterminowa toksyczność leczenia mieloablacyjnego (w tym bezpłodność, niewydolność tarczycy, zaćma, wtórne choroby nowotworowe). [68]

Ponadto, należy pamiętać, iż alloSCT jest wysoce ryzykownym zabiegiem. Śmiertelność pacjentów po 2 latach od alloSCT jest dwa razy wyższa w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli 15 lat od wykonania zabiegu (wyniki na podstawie kohorty liczącej około 1500 pacjentów). Do głównych przyczyn przedwczesnych zgonów zaliczane są nawrót choroby (29%) oraz przewlekła choroba GvHD (22%). Szacuje się, iż oczekiwana długość życia u pacjentów po 5 latach od wykonania przeszczepu jest o 30% niższa (niezależnie od wieku) od długości życia populacji ogólnej przynajmniej 30 lat po przeszczepie. [123]

## Status refundacyjny w Polsce

AlloSCT jest refundowany w Polsce w ramach leczenia szpitalnego. Procedura jest wykonywana bezpłatnie. [124–126]

### 4.3. Hydroksymocznik (Hydroxyurea®, Hydroxycarbamid®)<sup>5</sup>

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Cytostatyki, kod ACT: L01XX05 [127]

#### Mechanizm działania

Sposób działania hydroksymocznika nie został dokładnie poznany. Lek ten wpływa na zahamowanie syntezy DNA poprzez zablokowanie kompleksu reduktazy rybonukleotydowej. [127]

---

<sup>5</sup> *Best supportive care*

## Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

Hydroksymocznik wskazany jest do leczenia: przewlekłej białaczki szpikowej (faza przewlekła lub faza akceleracji), samoistnej nadpłytkowości oraz czerwienicy prawdziwej z ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych. [127]

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia ( $<2,5 \times 10^9$  białych krwinek/l), małopłytkowość ( $<100 \times 10^9$  płytek krwi/l), ciężka niedokrwistość. [127]

## Dawkowanie i sposób podania

W przypadku CML zalecana dawka początkowa hydroksymocznika to 40 mg/kg mc. na dobę. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku, gdy liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $5 \times 10^9/l$  i zwiększona, gdy liczba białych krwinek wynosi więcej niż  $10 \times 10^9/l$ . Leczenie należy przerwać, jeżeli liczba białych krwinek spadła poniżej  $2,5 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż  $100 \times 10^9/l$ . Po uzyskaniu poprawy tych wartości leczenie może zostać wznowione. Jeżeli pacjent reaguje pozytywnie na terapię, może być ona kontynuowana przez czas nieokreślony. [127]

## Działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ) zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, megaloblastoza, biegunka, zaparcia. [127]

## Status rejestracyjny

W Polsce zarejestrowane są dwa produkty lecznicze zawierające hydroksymocznik: Hydroxycarbamid® zarejestrowano w Polsce po raz pierwszy 17 stycznia 1973 r (data ostatniego przedłużenia pozwolenia do obrotu 31 października 2008 r, podmiot odpowiedzialny Teva). [128] Hydroxyurea® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Medac dnia 17 lipca 2002 r. [127]

## Status refundacyjny w Polsce

Obydwa preparaty zawierające hydroksymocznik (Hydroxycarbamid®, Hydroxyurea®) są obecnie refundowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie. [108]

## 5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 5.1.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

#### Oceniana interwencja

- **Iclusig® (ponatynib)** podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. w dawce początkowej 45 mg dziennie w podaniu doustnym.

#### Komparatory

*W fazie przewlekłej CML:*

- **alloSCT** przeprowadzony u chorych w CP1
- **BSC** (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu): **hydroksymocznik**

W fazie akceleracji CML:

- **BSC: hydroksymocznik**

W fazie kryzy blastycznej CML:

- **BSC (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu): hydroksymocznik**

### Punkty końcowe

- Skuteczność:
  - przeżycie całkowite (OS),
  - przeżycie wolne od progresji (PFS),
  - przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych (EFS),
  - nawroty,
  - zgony,
  - progresja choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych,
  - odpowiedź na leczenie:
    - hematologiczna,
    - cytogenetyczna,
    - molekularna,
- Analiza bezpieczeństwa
  - zdarzenia niepożądane (AE):
    - ogółem,
    - prowadzące do zaprzestania leczenia,
    - ciężkie (SAE),
    - poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.

### Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- Badania nierandomizowane z grupą kontrolną,
- Badania nierandomizowane jednoramienne.

### Pozostałe kryteria włączenia

- Badania o łącznej populacji  $\geq 10$  osób (włączano natomiast badania obejmujące  $< 10$  pacjentów dla poszczególnych faz choroby),
- Badania, w których przedstawiono osobne wyniki skuteczności odnoszące się do poszczególnych faz CML,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych lub analizy *post hoc* do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej, niezależnie od rodzaju publikacji,
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,

- Badania przeprowadzone u ludzi.

### 5.1.2. Kryteria wykluczenia

- Badania dotyczące stosowania ocenianej interwencji lub komparatorów w 1. lub 2. linii leczenia;
- Badania w populacji mieszanej, w których nie podano osobnych wyników dla populacji docelowej,
- Badania oceniające skuteczność alloSCT wyłącznie u pacjentów w zaawansowanej CML (AP, BP, CP $\geq$ 2<sup>6</sup>)
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.

## 5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 5.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (PS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AR). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 19.1).

---

<sup>6</sup> Uzyskanie kolejnej fazy przewlekłej u chorych przygotowywanych do przeszczepienia w chorobie zaawansowanej nie zmienia wskazania do wykonania procedury, poprawia natomiast rokowanie.

## 5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [117] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Ovid),
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką białaczek (American Society of Hematology, European Hematology Association, British Society for Haematology, American Society of Clinical Oncology, European Cancer Organization, European Organization for Research and Treatment of Cancer, The European Society for Medical Oncology, European Society of Oncology Pharmacy Practice, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polska Unia Onkologii, European Group for Blood and Marrow Transplantation),
- stronę internetową producenta leku (ARIAD).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2015 r. Zestawienie baz informacji medycznej, stron internetowych oraz użytych słów kluczowych, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 19.1).

## 5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AR, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (SC).

## 5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, czasu od diagnozy, liczby i rodzaju wcześniej stosowanych TKI, odsetka pacjentów w fazie CP, AP i BP, odsetka pacjentów z opornością/nietolerancją na wcześniejsze leczenie, sprawności pacjenta wg ECOG),
- rodzaju interwencji (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

Wiarygodność badań włączonych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, dostępnego na stronie internetowej NICE (Sutcliffe). Formularz składa się z 8 pytań służących do oceny wiarygodności, która może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt - po 1 pkt za każde pytanie w przypadku odpowiedzi twierdzącej:

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przeprowadzono analizę w warstwach?

Formularz użyty do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy został przedstawiony w aneksie (Rozdz. 19.6).

## 5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (PK, AR) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych. Dane z dodatkowych źródeł (raporty badań klinicznych, abstrakty konferencyjne i inne) pozyskiwano jedynie, gdy nie zostały one przedstawione w pełnotekstowej publikacji źródłowej.

## 5.4. Analiza statystyczna wyników

W wyniku przeszukania systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących oceniane interwencje w sposób bezpośredni w ocenianej populacji, jak również nie odnaleziono dowodów pozwalających na przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z dostosowaniem. Dlatego też w ramach niniejszej analizy przeprowadzono kumulację jakościową wyników polegającą na tabelarycznym zestawieniu rezultatów poszczególnych prac włączonych do analizy.

## 5.5. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE, korzystając z metodologii programu GradePro. [129]

Zgodne z GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona jako:

- wysoka (W),
- średnia (Ś),
- niska (N),
- bardzo niska (BN).



## 6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

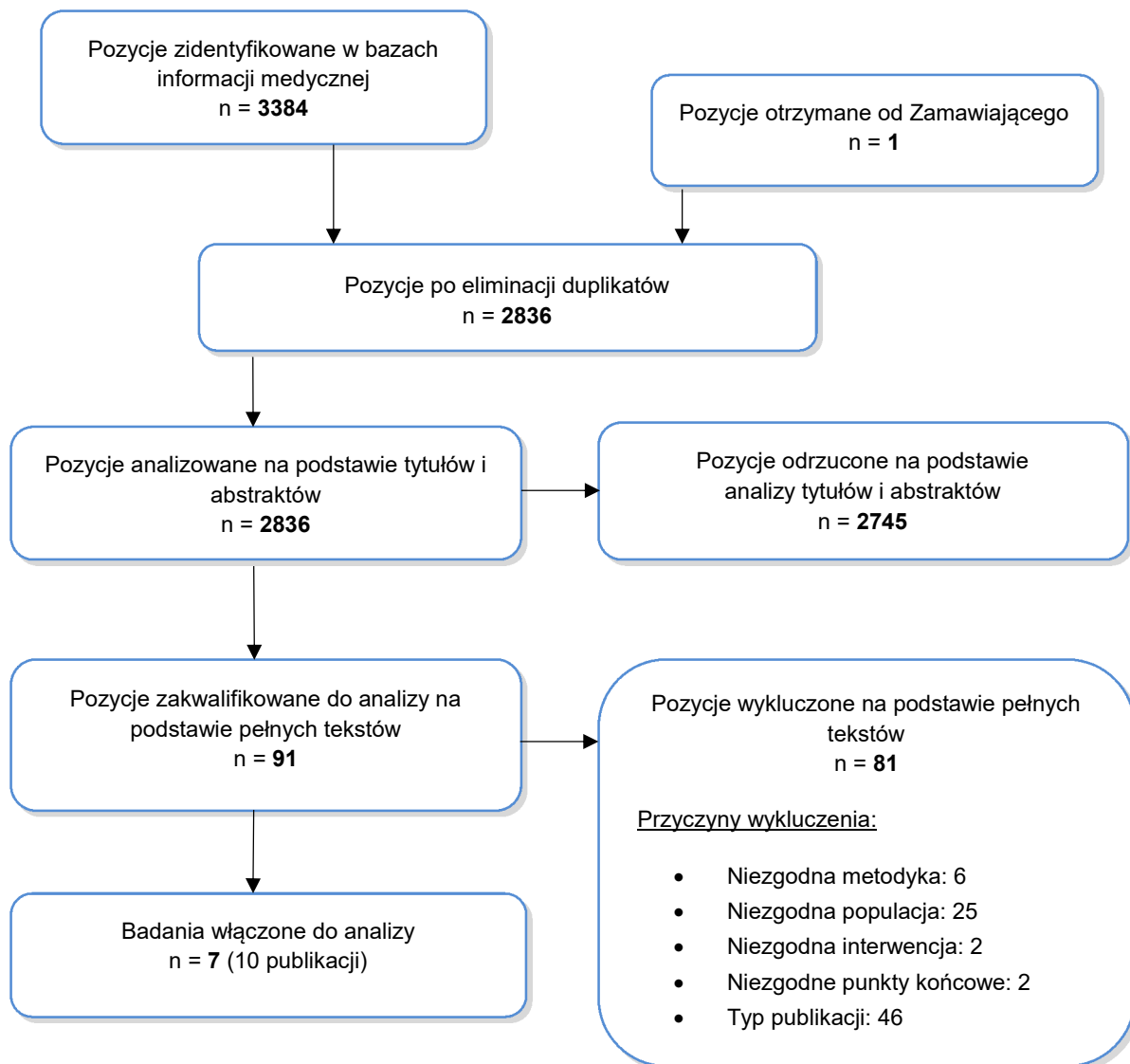
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **3384** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty, z czego po usunięciu powtarzających się rekordów pozostało **2836** pozycji. W wyniku przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji HTA nie odnaleziono dodatkowych pozycji, natomiast **1** pozycję, stanowiącą nieopublikowane materiały do badań (tj. raport z badania klinicznego), otrzymano od firmy Angelini. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **91** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie **7** badań opisanych w **10** publikacjach (Rysunek 5), w tym:

- 2 badania dla ponatynibu
  - PACE [130–133]
  - Cortes 2012 [134, 135]
- 5 badań dla alloSCT
  - Breccia 2010 [136]
  - Jabbour 2011 [137]
  - Nair 2015 [138]
  - Nicolini 2011 [139]
  - Piekarska 2015. [140]

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania hydroksymocznika u pacjentów po niepowodzeniu terapii TKI.

Przy selekcji badań w oparciu o pełne teksty nie odnotowano niezgodności pomiędzy analitykami.

**Rysunek 5.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



## 6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 6.2.1. Badania dla ponatynibu

W toku przeszukania systematycznego odnaleziono dwa badania nRCT oceniające skuteczność kliniczną ponatynibu u pacjentów z CML po niepowodzeniu terapii za pomocą innych TKI lub z obecnością mutacji T315I:

- PACE [130–133]
- Cortes 2012 [134, 135]

Łączna wielkość próby wynosiła 477 pacjentów, w tym 313 chorych w fazie przewlekłej, 94 w fazie akceleracji oraz 70 w fazie kryzy blastycznej.

#### PACE

Głównym badaniem dla ponatynibu jest PACE – wieloośrodkowa, międzynarodowa, jednoramienna próba kliniczna II fazy przeprowadzana w sposób prospektywny. Do badania włączono 417 chorych z CML<sup>7</sup>, którzy zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP, AP, BP), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I. Schemat badania przedstawiono poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.  
Kohorty w badaniu PACE

	CP	AP	BP
<b>Oporność/nietolerancja na dazatynib/nilotynib</b>	Kohorta A (N = 203)	Kohorta B (N = 65)	Kohorta C (N = 38)
<b>Mutacja T315I</b>	Kohorta D (N = 64)	Kohorta E (N = 18)	Kohorta F (N = 24)

PACE jest badaniem w toku, którego zakończenie zaplanowano na październik 2020 r. W analizie przedstawiono wyniki z następujących źródeł:

- publikacji głównej (Cortes 2013 [130]) z punktem odcięcia w dniu 9 listopada 2012 r., odnoszące się do okresu interwencji o medianie wynoszącej 15 mies.,  
[REDACTED]
- z doniesień konferencyjnych:

<sup>7</sup> W sumie w badaniu brało udział 449 pacjentów, dane dla 32 pacjentów z ALL (Ph+) przedstawiono w osobnej analizie klinicznej dedykowanej stosowaniu ponatynibu w ALL (Ph+).

- Cortes 2014 [133] z punktem odcięcia w dniu 6 stycznia 2014, odnoszące się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej dla populacji łącznej 27,9 mies. (zakres 0,1 do 39,5),
- Cortes 2015 [132] z punktem odcięcia w dniu 6 października 2014 r., odnoszące się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej dla populacji łącznej 43,2 mies. (zakres 0,1 do 48,6).

Wszyscy pacjenci otrzymywali ponatynib w dawce początkowej 45 mg dziennie, z możliwością redukcji dawki (lub czasowego przerwania terapii), a następnie ponownego zwiększenia dawki lub wznowienia terapii w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. W dniu 10 października 2013 r. zmieniono protokół, wprowadzając zalecenia dla chorych pozostających w badaniu dotyczące redukcji dawki z przyczyn niezwiązanych z toksycznością [141]. Zalecenia dotyczące dawkowania PONA dla pacjentów pozostających w badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 33)

**Tabela 33.**

**Zalecane dawkowanie PONA dla pacjentów pozostających w badaniu PACE po zmianie protokołu**

Faza	Dawka dzienna
CML-CP – pacjenci z odpowiedzią MCyR	15 mg
CML-CP – pacjenci bez odpowiedzi MCyR	30 mg
CML-AP	30 mg
CML-BP	30 mg

I-rzędowym punktem końcowym raportowanymi w badaniu PACE dla pacjentów z CML w fazie przewlekłej była odpowiedź cytogenetyczna większa (**MCyR**) **uzyskana do 12. mies.**, natomiast dla pacjentów z CML w fazie akceleracji lub blastycznej - odpowiedź hematologiczna większa (**MaHR**) **uzyskana do 6. mies. badania**. Definicja MCyR obejmowała co najmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR), w tym także chorych z odpowiedzią całkowitą (CCyR), z kolei diagnoza MaHR wymagała uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub braku dowodów białaczki (NEL). Drugorzędowe PK dla fazy przewlekłej zawierały ocenę pełnej odpowiedzi hematologicznej (CHR), a dla fazy akceleracji i blastycznej – pełnej lub częściowej odpowiedzi cytogenetycznej oraz potwierdzonej MCyR. We wszystkich fazach oceniono również występowanie odpowiedzi molekularnej (MMR, MR4.0, MR4.5). W przeciwieństwie do I-rzędowych punktów końcowych w publikacji nie określono precyzyjnie czasu, w jakim pozostałe odpowiedzi miały być uzyskane.

Pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniu PACE oceniające skuteczność leku to:

- czas do uzyskania odpowiedzi,
- czas trwania odpowiedzi,
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- okres przeżycia ogółem,
- okres przeżycia bez progresji choroby.

Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych przedstawiono precyzyjne definicje (szczegóły zaprezentowano w Aneksie, rozdz. 19.3)

Szczegółowej analizie poddano również profil bezpieczeństwa leku. Wszystkie wyniki, zarówno dotyczące skuteczności, jak i bezpieczeństwa, raportowano w podziale na poszczególne fazy CML.

Jakość metodologiczna badania oceniona została na bardzo dobrą (7/8 pkt wg skali NICE). Przyczyną nieznacznego obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby.

270 pacjentów biorących udział w badaniu PACE była w **fazie przewlekłej**. Mediana wieku wynosiła w tej grupie 60 lat, zaś mediana czasu od diagnozy – 7 lat, z czego przez 5,4 lat pacjenci stosowali terapię TKI. 93% chorych było uprzednio leczonych za pomocą  $\geq 2$  TKI (u pozostałych 7% stosowano tylko jedną linię leczenia lekami z grupy TKI). Przyczyną niepowodzenia wcześniejszej terapii dazatynibem/nilotynibem 84% była nieskuteczność, zaś u 16% - nietolerancja. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 24%. Stopień sprawności 69% pacjentów oceniono na 0 w skali ECOG, a 31% na 1 w skali ECOG. Przed rozpoczęciem terapii PONA 20% chorych miało odpowiedź PCyR, u pozostałych była ona mniejsza.

**W fazie akceleracji** było 85 pacjentów. Mediana wieku tej grupy chorych wynosiła 60 lat, zaś mediana czasu od diagnozy – 7 lat, z czego 5,1 roku pacjenci leczeni byli za pomocą leków z grupy TKI. 94% uprzednio stosowało  $\geq 2$  TKI, a 60%  $\geq 3$  TKI. Przyczyną niepowodzenia terapii dazatynibem/nilotynibem była u 92% chorych nieskuteczność, zaś u 8% nietolerancja. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 21%. Stopień sprawności według ECOG u 55% chorych oceniono na 0, u 37% na 1 a u 8% na 2. Przed rozpoczęciem terapii PONA status cytogenetyczny chorych u 1% oceniono na CCyR, podobnie u 1% na PCyR, zaś u 94% była ona mniejsza.

W fazie **kryzy blastycznej** było 62 pacjentów. Mediana wieku tej grupy chorych wynosiła 53 lata, zaś mediana czasu od diagnozy 4 lata, z czego 2 lata pacjenci leczeni byli za pomocą leków z grupy TKI. 95% stosowało  $\geq 2$  TKI, a 60%  $\geq 3$  TKI. Przyczyną niepowodzenia terapii dazatynibem/nilotynibem była u 97% chorych nieskuteczność, zaś u 3% nietolerancja. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 39%. Stopień sprawności według ECOG u oceniono na 0, 1 i 2 u porównywalnego odsetka chorych liczby chorych (odpowiednio 32%, 35% i 31%). Przed rozpoczęciem terapii PONA status cytogenetyczny chorych u 5% oceniono na CCyR, podobnie u 5% na PCyR, zaś u 82% była ona mniejsza.

## **Cortes 2012**

Z kolei praca Cortes 2012 to prospektywne badanie I fazy, którego celem było ustalenie optymalnego dawkowania ponatynibu. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów z CML, którzy otrzymywali PONA w dawce początkowej od 2 do 60 mg. Mediana (zakres) okresu obserwacji w badaniu wynosiła 56 tyg. (2-140).

Jakość metodologiczna badania Cortes 2012 oceniona została na bardzo dobrą (7/8 pkt wg skali NICE). Podobnie jak w przypadku badania PACE, przyczyną nieznacznego obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby.

W badaniu Cortes 2012 liczba pacjentów **w fazie przewlekłej** to 43. Mediana wieku to 55 lat, a mediana czasu od diagnozy – 6,6 roku. 98% pacjentów było uprzednio leczonych za pomocą  $\geq 2$  leków z grupy TKI. Nie podano informacji na temat przyczyn niepowodzenia terapii wcześniej stosowanym TKI, zaś odsetek pacjentów z mutacją T315I wynosił 28%. Stopień sprawności w skali ECOG u 44% pacjentów oceniono na 0, a 51% na 1, zaś 5% na 2.

W **fazie akceleracji** było 9 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 61 lat, zaś mediana czasu od diagnozy wynosiła 6,7 lat. Wszyscy i byli uprzednio leczeni  $\geq 2$  TKI, zaś 89%  $\geq 3$  TKI. Nie podano informacji na temat przyczyn niepowodzenia terapii wcześniej stosowanym TKI, ani danych na temat liczby pacjentów z mutacją T315I<sup>8</sup>. Stopień sprawności w skali ECOG u przeważającej części pacjentów oceniono na 1 (78%), u pozostałych (22%) oceniono na 0.

W **fazie kryzy blastycznej** było 8 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 51 lat, zaś mediana czasu od diagnozy wynosiła 6,5 roku. Wszyscy byli uprzednio leczeni  $\geq 2$  TKI, zaś 75%  $\geq 3$  TKI. Nie podano informacji na temat przyczyn niepowodzenia terapii wcześniej stosowanym TKI, ani danych na temat liczby pacjentów z mutacją T315I<sup>9</sup>. Stopień sprawności w skali ECOG u połowy pacjentów oceniono na 0, u 12% na 1, zaś u 38% na 2.

Ze względu na schemat dawkowania odmienny od zarejestrowanego wyniki badania Cortes 2012 przedstawiono w ramach analizy klinicznej jako uzupełnienie, natomiast główne wnioski odnośnie efektywności klinicznej ponatynibu oparto na wynikach badania PACE.

### 6.2.2. Badania dla alloSCT

Zidentyfikowano 5 badań, w których raportowano wyniki dla pacjentów otrzymujących alloSCT po niepowodzeniu terapii TKI lub z obecnością mutacji T315I:

- Breccia 2010 [136],
- Jabbour 2011 [137],
- Nair 2015 [138],
- Nicolini 2011 [139],
- Piekarska 2015 [140].

Łączna wielkość próby wynosiła 83 chorych z CML w fazie przewlekłej. W jednej z prac (Nicolini 2011) rekrutowano wyłącznie pacjentów z mutacją T315I, natomiast w pozostałych czterech populację docelową stanowili pacjenci po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem TKI, przy czym w dwóch pracach (Breccia 2010, Piekarska 2015) uwzględniono wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu lub

<sup>8</sup> odsetek pacjentów z mutacją T315I w grupie 22 chorych z zaawansowaną CML lub ALL(Ph+) wynosił 32%

<sup>9</sup> odsetek pacjentów z mutacją T315I w grupie 22 chorych z zaawansowaną CML lub ALL(Ph+) wynosił 32%

nietolerancji co najmniej 2 linii leczenia TKI. Obydwa badania uznano za niewystarczające do oceny efektywności alloSCT. W związku z powyższym, zdecydowano się uwzględnić również prace, w których  $\geq 2$  różnymi TKI leczona była większość pacjentów, niezależnie od tego czy podano powód zaprzestania tej terapii. Odsetek pacjentów po uprzedniej terapii za pomocą  $\geq 2$  leków tej grupy wynosił 62% w pracy Jabbour 2011 oraz 72% w badaniu Nair 2015.

### **Breccia 2010**

Badanie Breccia 2010 to retrospektywna próba kliniczna, przeprowadzona w 2 ośrodkach. Uwzględniono w sumie 12 pacjentów, którzy po niepowodzeniu 2. linii TKI (IMA + lek II generacji) poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 8 było w fazie przewlekłej, w tym tylko 6 w 1. fazie CP i tylko wyniki dla tych 6 chorych zostały opisane w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla pacjentów w fazie CP1 wynosiła 16,5 mies. (2-30). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej, nawrotów po przeszczepie, zgonów oraz przypadków GvHD. Szczegółowe definicje ocenianych punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie (rozdz. 19.3). Jakość metodologiczną oceniono wg skali NICE na umiarkowaną (4/8 pkt).

W badaniu podano osobną charakterystykę populacji docelowej. Mediana wieku dla 6 chorych w pierwszej fazie przewlekłej wynosiła 41 lat, mężczyźni stanowili 67%. 5 pacjentów otrzymało w 2. linii nilotynib, tylko jeden leczony był dazatynibem. Mediana czasu leczenia imatynibem oraz TKI II generacji wynosiła odpowiednio 16,5 mies. oraz 9 mies. Po zastosowaniu 2. linii terapii 1 spośród pacjentów miał MMR, 1 CCyR, 2 PCyR i 2 CHR. Mutację T315I stwierdzono u 2 pacjentów. U 5 chorych przeszczep poprzedzało leczenie mieloablacyjne, u jednego zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

### **Jabbour 2011**

Badanie Jabbour 2011 to retrospektywna, jednoośrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 47 pacjentów, którzy po niepowodzeniu TKI poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 16 pacjentów było w pierwszej fazie CP i tylko wyniki dla tych 16 chorych zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla pacjentów w fazie CP1 wynosiła 16,5 mies. (2-30). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej, nawrotów po przeszczepie, zgonów oraz przypadków GvHD. Szczegółowe definicje ocenianych punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie (rozdz. 19.3). Jakość metodologiczną oceniono wg skali NICE na umiarkowaną (4/8 pkt).

Dane na temat charakterystyki wyjściowej podano łącznie dla wszystkich 47 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 44 lata, a mediana czasu od diagnozy do przeszczepu – 25 mies. Wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni imatynibem (mediana czasu leczenia 15 mies.), 29 (62%) otrzymało 2. linię leczenia TKI a 9% dodatkowo 3. linię. Przyczyną niepowodzenia terapii 2. linii u 25 (86%) była nieskuteczność. Mutację domeny BCR-ABL stwierdzono u 40% chorych, w tym mutację T315I wykryto u 4 pacjentów.

U 15 (32%) chorych przeszczep poprzedziła chemioterapia mieloablacyjna, u 32 (68%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

### **Nair 2015**

Badanie Nair 2015 to retrospektywna, jednośrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 51 pacjentów, którzy poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 32 było po niepowodzeniu terapii, zaś w pierwszej fazie przewlekłej było 17 (z czego 14 (83%) po niepowodzeniu TKI). Tylko wyniki dla tych 17 chorych w CP1 zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla populacji łącznej wynosiła 71,9 mies. (12,9–139,9). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi molekularnej, nawrotów po przeszczepie, zgonów niezwiązanych z nawrotem, przeżycia oraz przypadków GvHD. Szczegółowe definicje ocenianych punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie (rozdz. 19.3). Jakość metodologiczną oceniono wg skali NICE na umiarkowaną (4/8 pkt).

Z uwagi na brak odrębnych wyników dla chorych będących równocześnie po niepowodzeniu TKI oraz w CP, w analizie zdecydowano się uwzględnić wyniki dla całej fazy CP (N = 17), przy czym informacje na temat charakterystyki wyjściowej dostępne były dla wszystkich pacjentów po niepowodzeniu TKI (N = 32). Mediana wieku wynosiła 45 lat, natomiast mediana czasu od diagnozy wynosiła 16,4 mies. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni imatynibem, 6 chorych (20%) otrzymało dodatkowo inny lek z grupy TKI, 12 (37%) chemioterapię ± TKI u 37%. Badanie pod kątem mutacji domeny BCR/ABL wykonano u 30 osób, z czego mutacje stwierdzono u 4 chorych, w tym T315I u 2. W czasie przeszczepu 17 (53%) pacjentów miało odpowiedź hematologiczną, 11 (34%) MCyR, zaś 7 (22%) CCyR. U 30 (94%) chorych przeszczep poprzedziła chemioterapia mieloablacyjna, u 2 (6%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

### **Nicolini 2011**

Badanie Nicolini 2011 to retrospektywna, wielośrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 64 pacjentów z obecnością mutacji T315I, którzy poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 33 pacjentów było w pierwszej fazie CP i tylko wyniki dla tych 33 chorych zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla pacjentów w fazie CP1 wynosił 26 mies. (1,8-154,5). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły przeżycia oraz przypadków GvHD. Szczegółowe definicje ocenianych punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie (rozdz. 19.3). Jakość metodologiczną oceniono wg skali NICE na umiarkowaną (4/8 pkt).

Dane na temat charakterystyki wyjściowej podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Mediana wieku wynosiła 46 lat, a 74% pacjentów stanowili mężczyźni. Mediana czasu od diagnozy wynosiła 76 mies., zaś mediana czasu od stwierdzenia obecności mutacji do wykonania alloSCT – 16,3 mies. Wszyscy byli uprzednio leczeni imatynibem. U 40 (60%) chorych przeszczep poprzedziła chemioterapia mieloablacyjna, u 22 (33%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie, zaś dla 5 (7%) dane na temat leczenia przygotowawczego nie były dostępne.



## Piekarska 2015

Badanie Piekarska 2015 zaprojektowano jako prospektywną, jednośrodkową próbę kliniczną, w której uwzględniono w sumie 28 pacjentów, którzy po niepowodzeniu  $\geq 2$  linii TKI poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 14 pacjentów było w pierwszej fazie CP i tylko wyniki dla tych 14 chorych zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich 28 pacjentów wynosiła 19 mies. (3-66). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi molekularnej, czasu do progresji, nawrotów po przeszczepie, przeżycia oraz przypadków GvHD, jednakże niektóre z wymienionych punktów końcowych raportowano w populacji łącznej, bez podziału na fazy CML (m. in. odpowiedź molekularna). Szczegółowe definicje ocenianych punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie (rozdz. 19.3). Jakość metodologiczną oceniono wg skali NICE na umiarkowaną (5/8 pkt).

Informacje na temat charakterystyki wyjściowej podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Mediana wieku wynosiła 48 lat, informacji na temat czasu od diagnozy na podano, natomiast mediana czasu leczenia za pomocą TKI II generacji *wynosiła* 14 mies. U 15 chorych (53%) stosowano dazatynib, u 5 (18%) nilotynib, zaś u 8 (29%) obydwu te leki. Nie podano informacji odnośnie występowania mutacji T315I. U 15 (54%) chorych przeszczep poprzedzało leczenie mieloablacyjne, u 13 (46%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

### 6.2.3. Podsumowanie charakterystyk

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, interwencji oraz wyjściowej charakterystyki pacjentów w badaniach włączonych do analizy zestawiono poniżej (Tabela 34, Tabela 35), pełną charakterystykę każdego z badań włączonych do analizy wraz z oceną wiarygodności w skali NICE zaprezentowano w Aneksie (rozdz. 19.2).

**Tabela 34.**  
**Charakterystyka metodyki w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Charakterystyka	Typ badania	Interwencja	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe		Sponsor	Podtyp badania wg AOTMiT	Ocena w skali NICE
				I rzędowy	Pozostałe			
<b>PACE</b>	prospektywne, badanie II fazy	PONA 45 mg QD	15 <sup>b</sup>	CML-CP: MCyR w 12. mies. CML-AP i BP: MaHR (w 6. mies.)	CCyR, PCyR, MCyR, CHR, MMR, MR4, MR4.5, OS, PFS, bezpieczeństwo	Ariad	IVA	7/8
<b>Cortes 2012</b>	prospektywne, badanie I fazy	PONA 45 mg QD	12	Maksymalna tolerowana dawka Rekomendowana dzienna dawka	CCyR, PCyR, MCyR, CHR, MMR, MR4, MR4.5, OS, PFS, bezpieczeństwo	Ariad	IVA	7/8
<b>Nicolini 2011</b>	retrospektywne	alloSCT	26	bd	OS, bezpieczeństwo	bd	IVA	3/8
<b>Jabbour 2011</b>	retrospektywne	alloSCT	22	bd	OS, EFS, CMR, MMR, CCyR, CR po alloSCT, nawrót, zgon, GvHD, toksyczność, chimeryzm	bd	IVA	4/8
<b>Breccia 2010</b>	retrospektywne	alloSCT	16,5	bd	PCyR, minCyR, CCyR, CHR, MMR, GvHD, chimeryzm	University of Bologna, BolognAIL, EuropeanLeukemiaNet	IVA	4/8
<b>Nair 2015</b>	retrospektywne	alloSCT	71,9	bd	OS, EFS, NRM, CHR, nawrót, GvHD	bd	IVA	6/8
<b>Piekarska 2015</b>	prospektywne	alloSCT	19	bd	OS, nawrót, czas do progresji, GvHD	bd	IVA	5/8

**Tabela 35.**  
**Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	N	Faza CML	Mediana wieku [lata]	Mediana czasu od diagnozy	Wcześniejsza terapia	Niepowodzenie terapii 2. linii		Mutacja T315I			
						Nieskuteczność	Nietolerancja				
<b>Ponatinib</b>											
<b>PACE</b>	417	CP (N=270)	60	7 lat	IMA: 97%	84%	16%	24%			
		AP (N=85)	60	7 lat	DAZA: 82%				92%	8%	21%
		BP (N=62)	53	4 lata	NILO: 67%				97%	3%	39%
		BOZU: 8%									
<b>Cortes 2012</b>	60	CP (N=43)	55	6,6 roku	IMA: 100%	bd	bd	28%			
		AP (N=9)	61	6,7 roku	DAZA: 90%				32%		
		BP (N=8)	51	6,5 roku	NILO: 60%				32%		
		BOZU: 10%									
<b>alloSCT</b>											
<b>Breccia 2010</b>	12	CP1 (N = 6)	41	16,5 mies.	I L.: IMA: 100% II L.: NILO: 83% DAZA: 17%	bd	bd	33%			
		AP (N = 3)*	nd	nd					nd		
		BP (N = 1)*	nd	nd					nd		
		CP 2 (N= 2)*	nd	nd					nd		
<b>Jabbour 2011</b>	47	CP1 (N = 16)	44	25 mies.	I L.: IMA: 100% II L.: NILO: 28% DAZA: 28% BOZU: 6% III L.: DAZA: 6% NILO: 2% BOZU: 2%	86%	bd	9%			
		AP (N = 12)*									
		BP (N = 9)*									
	CP≥2 (N = 10)*										
<b>Nair 2015</b>	51	CP1 (N = 17)	45 <sup>a</sup>	10,2 mies.	IMA: 100% Inny TKI: 20% CHT ± TKI: 37%	bd	bd	7%			
		CP≥2 (N= 34)*									
<b>Nicolini 2011</b>	59	CP (N = 33)	46	16,3 mies. <sup>a</sup>	IMA	bd	bd	100%			
		AP (N = 9)*									
		BP (N = 17)*									
<b>Piekarska 2015</b>	28	CP1 (N = 14)	48	II L.: 14 mies. <sup>b</sup>	I L.: IMA:100% II L.: DAZA: 53% NILO: 18% III L.: DAZA/NILO: 29%	bd	bd	bd			
		AP/CP2 (N= 8)*									
		BP (N = 6)*									

\* oznaczono podgrupy pacjentów, nieuwzględnionych w niniejszej analizie; CHT – chemioterapia

a) Mediana czasu od wykrycia mutacji T315I do alloSCT; b) w publikacji podano wyłącznie informację odnośnie czasu leczenia TKI w 1. i/lub 2. linii; c) łącznie dla AP, BP i ALL(Ph+).

## 7. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI DLA PONATYNU

### 7.1. Analiza skuteczności na podstawie badania PACE

W badaniu PACE zaprezentowano wyniki dla ogółu leczonych w poszczególnych fazach (odpowiedź na leczenie, przeżycie, czas trwania terapii ponatynibem), a także rezultaty uzyskane w kohortach pacjentów z opornością/nietolerancją na leczenie innymi lekami z grupy TKI oraz chorych z obecnością mutacji T315I (tylko dla odpowiedzi na leczenie). Dodatkowo dla odpowiedzi na leczenie przedstawiono również wyniki w podgrupach, wydzielonych ze względu na liczbę stosowanych wcześniej TKI.

#### 7.1.1. Faza przewlekła

W fazie przewlekłej było 267 pacjentów biorących udział w badaniu PACE. Większość z nich (76%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia, z kolei u pozostałych (24%) stwierdzono obecność mutacji T315I.

##### 7.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

#### Populacja ogólna

I-rzędowy punkt końcowy, tj. **MCyR** uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 56% [CI95% 50; 62] pacjentów, przy czym u znacznej większości z nich (46% pacjentów) – zdiagnozowano całkowitą poprawę cytogenetyczną (**CCyR**). Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 mies. (zakres: 1,6 – 11,3 tyg.). (mediana czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięto do czasu zbierania danych do publikacji badania PACE). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 91%. Najdłuższe dostępne dane dla utrzymania MCyR dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,4 mies., w trakcie którego prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi  $\geq 36$  miesięcy oszacowano na 83%.

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. odpowiedź **CHR** uzyskało 94% chorych, z kolei **MMR** raportowano u 34% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu **MR4.0** oraz **MR4.5** stwierdzono, odpowiednio u 21% oraz 15% pacjentów (Tabela 36).

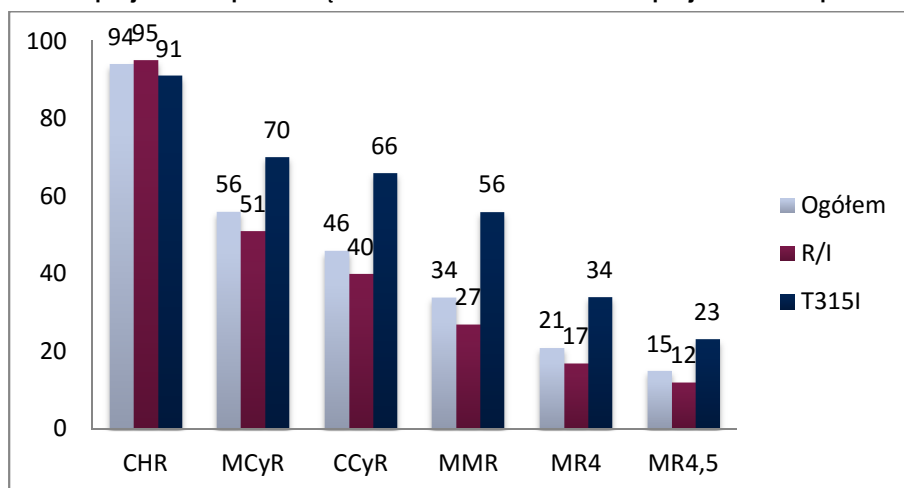
Dla niemal wszystkich ocenianych punktów końcowych (poza CHR) najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z obecnością mutacji T315I (Rysunek 6), jednakże wyniki przeprowadzonej *post hoc* analizy wieloczynnikowej wykazały, iż wyższa dawka leku oraz młodszy wiek niezależnie, w istotny statystycznie sposób zwiększały prawdopodobieństwo uzyskania MCyR (odpowiednio  $p < 0,0001$  oraz  $p = 0,046$ ). Z kolei obecność mutacji T315I nie stanowiła istotnego czynnika prognostycznego uzyskania

odpowiedzi na leczenie ( $p > 0,2$ ) w analizie wieloczynnikowej, po dostosowaniu do innych czynników zaburzających. [142]

Wyniki predefiniowanej analizy warstwowej wykazały, że wyższą szansę uzyskania odpowiedzi MCyR mają pacjenci młodszy, z krótszym czasem pomiędzy diagnozą oraz włączeniem do badania, a także leczeni uprzednio mniejszą liczbą TKI (Tabela 37; Tabela 38).

**Rysunek 6.**

**Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie przewlekłej CML**



### Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 51% pacjentów. U znacznej większości z nich (40% pacjentów) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,8 – 11,3 mies.). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź CHR uzyskało 95% chorych, a MMR raportowano u 27% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 stwierdzono, odpowiednio u 17% i 12% pacjentów (Tabela 36).

### Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Spośród pacjentów z mutacją T315I, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 70% pacjentów, a u większości z nich (66%) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,6 – 10,9 mies.). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź CHR uzyskało 91% chorych, MMR 56%, MR4.0 - 34%, zaś MR4.5 - 23% pacjentów (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML w badaniu PACE [n/N (%)]**

Rodzaj odpowiedzi	PK	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	CHR	250/267 (94)	192/203 (95)	58/64 (91)
Cytogenetyczna	MCyR <sup>a</sup>	149/267 (56)	104/203 (51)	45/64 (70)
	CCyR	123/267 (46)	81/203 (40)	42/64 (66)
	PCyR	25/267 (9)	22/203 (11)	3/64 (5)
	dowolna	180/267 (67)	128/203 (63)	52/64 (81)
Molekularna	MMR	91/267 (34)	55/203 (27)	36/64 (56)
	MR4.0	56/267 (21)	34/203 (17)	22/64 (34)
	MR4.5	39/267 (15)	24/203 (12)	15/64 (23)

a) Oznaczone wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 15 mies.

**Tabela 37.**  
**Odpowiedzi na leczenie w zależności od liczby stosowanych wcześniej TKI – faza przewlekła CML**

Punkt końcowy	Liczba wcześniej stosowanych TKI	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
MCyR	1	15/19 (79)	2/4 (50)	10/12 (83)
	2	66/98 (67)	43/68 (63)	23/30 (77)
	3	63/141 (45)	52/119 (44)	12/22 (55)
	4	7/12 (58)	7/12 (58)	nd
CCyR	1	14/19 (74)	2/4 (50)	9/12 (75)
	2	55/98 (56)	33/68 (49)	22/30 (73)
	3	55/141 (39)	44/119 (37)	11/22 (50)
	4	3/12 (25)	3/12 (25)	nd
MMR	1	9/19 (47)	0/4 (0)	8/12 (67)
	2	35/98 (36)	19/68 (28)	16/30 (53)
	3	47/141 (33)	35/119 (29)	12/22 (55)
	4	1/12 (8)	1/12 (8)	nd

**Tabela 38.**  
**Wyniki predefiniowanej analizy podgrupach dla MCyR w fazie przewlekłej CML**

Czynnik	Kategoria	MCyR n/N (%)	Wartość P	
Wiek [lata]	18-44	39/54 (72)	18-44 vs 45-64 18-44 vs ≥65 45-64 vs ≥65	0,2258 <0,001 0,0016
	45-64	70/113 (62)		
	≥65	40/100 (40)		
Czas od diagnozy [lata]	<3,29	44/73 (60)	<3,29 vs 3,29-9,09 <3,29 vs >9,09 3,29-9,09 vs >9,09	0,5229 0,0319 0,0026
	3,29-9,09	62/95 (65)		
	>9,09	43/99 (43)		

### 7.1.1.2. Przeżycie

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego (OS)** wynosiło 94%. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano, jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leki do zgonu lub progresji choroby rozumianej szeroko jako transformacja do fazy AP lub BP, utrata CHR lub MCyR, wzrost poziomu WBC u pacjentów bez CHR lub znaczny udział blastów we krwi obwodowej lub szpiku (szczegółowa definicja przedstawiona została w Aneksie, Rozdz. 19.3). Prawdopodobieństwo PFS po 12 miesiącach terapii wynosiło 80%. Wyniki analizy śródkresowej z 34,2 miesięczną medianą okresu obserwacji wskazują, iż po 3 latach terapii OS oraz PFS wynosiły odpowiednio 82% oraz 61%. [132] (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby u pacjentów w fazie przewlekłej w badaniu PACE

Punkt końcowy	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo
OS	roczny	94% <sup>a</sup>
	2-letni	86% <sup>b</sup>
	3-letni	82% <sup>c</sup>
PFS	roczny	80% <sup>a</sup>
	2-letni	67% <sup>b</sup>
	3-letni	61% <sup>c</sup>

Estymator Kaplana-Meiera. a) Dane dla mediany okresu obserwacji 15 mies. b) dla mediany okresu obserwacji 27,9 mies.; c) D dla mediany okresu obserwacji 34,2 mies.

### 7.1.1.3. Czas trwania terapii

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerywania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. W tym czasie mediana **czasu trwania terapii** ponatynibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML wynosiła 865,5 dnia (zakres: 3 – 1194 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatynibem zakończyło 134 pacjentów (50%), z czego przerwanie leczenia u 25 chorych (9%) spowodowane było progresją choroby, u 7 (3%) zgonem, u 46 (17%) wystąpieniem AE, u 14 (5%) brakiem skuteczności, u 26 (10%) wycofaniem zgody, u 6 (2%) decyzją lekarza, u 1 pacjenta stwierdzono *noncompliance*, zaś u 9 (3%) przyczyny były inne.

### 7.1.2. Faza akceleracji

W fazie akceleracji było 83 spośród leczonych w badaniu PACE. Większość z nich (78%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia, z kolei u pozostałych (22%) stwierdzono obecność mutacji T315I.

### 7.1.2.1. Odpowiedź na leczenie

#### Populacja ogólna

I-rzędowy punkt końcowy, tj. **MaHR** uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 55% [CI95% 44; 66] pacjentów z CML w fazie akceleracji. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 3 tygodnie (zakres: 2–25 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 48% [CI95% 32; 63], a mediana jej trwania sięgała 12 mies. (zakres: 1-21 mies.).

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. odpowiedź **MCyR** uzyskało 39% chorych, z czego u większości (24% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 3,7 mies., a prawdopodobieństwo jej utrzymania przez  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 73%. **MMR** raportowano u 16% pacjentów (Tabela 40).

Podobnie jak w przypadku pacjentów w fazie przewlekłej, również u chorych z CML-AP najlepsze wyniki dla odpowiedzi MCyR, CCyR oraz MMR uzyskano w podgrupie pacjentów z mutacją T315I (Rysunek 7). Pacjenci leczeni uprzednio mniejszą liczbą TKI charakteryzowali się wyższą szansą uzyskania odpowiedzi MCyR niż osoby leczone wieloma TKI (Tabela 41).

#### Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 57% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,4 – 3,7 mies.). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 34% chorych, z czego u większości (22% pacjentów) zdiagnozowano całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). MMR raportowano u 14% pacjentów, zaś odpowiedzi molekularne w stopniu zarówno MR4.0, jak i MR4.5 u 6% leczonych (Tabela 40).

#### Pacjenci z obecnością mutacji T315I

W grupie pacjentów z mutacją T315I, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 50% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,6 miesiąca (zakres: 0,5 – 5,8 mies.). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 56% chorych, z czego u większości (33% leczonych) stwierdzono CCyR. MMR raportowano u 22% pacjentów, natomiast żaden z leczonych nie osiągnął odpowiedzi molekularnych w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 (Tabela 40).

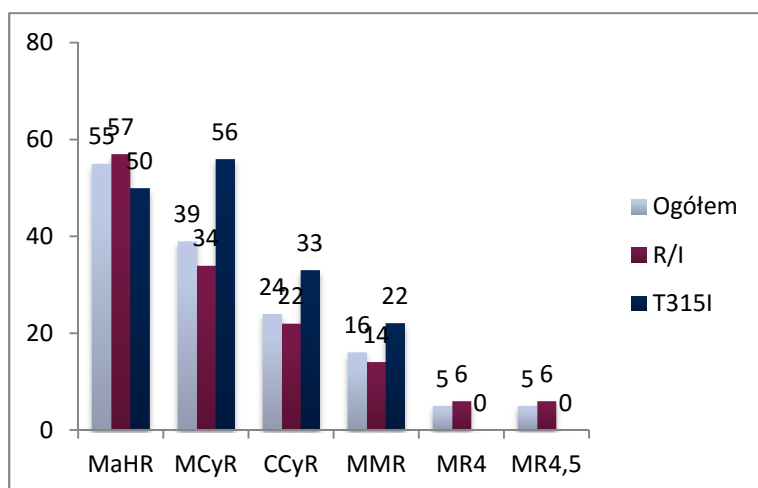


**Tabela 40.**  
**Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie akceleracji CML w badaniu PACE**

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	N/n (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	MaHR <sup>a</sup>	46/83 (55)	37/65 (57)	9/18 (50)
	MCyR	32/83 (39)	22/65 (34)	10/18 (56)
Cytogenetyczna	CCyR	20/83 (24)	14/65 (22)	6/18 (33)
	PCyR	12/83 (14)	8/65 (12)	4/18 (22)
	dowolna	46/83 (55)	34/65 (52)	12/18 (67)
Molekularna	MMR	13/83 (16)	9/65 (14)	4/18 (22)
	MR4.0	4/83 (5)	4/65 (6)	0/18 (0)
	MR4.5	4/83 (5)	4/65 (6)	0/18 (0)

b) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

**Rysunek 7.**  
**Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie akceleracji CML**



**Tabela 41.**  
**Odpowiedzi na leczenie w zależności od liczby wcześniej stosowanych TKI – faza akceleracji CML**

Punkt końcowy	Liczba wcześniej stosowanych TKI	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
MaHR	1	4/5 (80)	1/1 (100)	2/3 (67)
	2	20/33 (61)	17/26 (65)	2/6 (33)
	3	22/44 (50)	17/35 (49)	5/9 (56)
	4	2/3 (67)	2/3 (67)	N = 0
MCyR	1	5/5 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)
	2	14/33 (42)	9/26 (35)	4/6 (67)
	3	13/44 (30)	10/35 (29)	3/9 (33)
	4	2/3 (67)	2/3 (67)	N = 0

Punkt końcowy	Liczba wcześniej stosowanych TKI	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
CCyR	1	4/5 (80)	1/1 (100)	2/3 (67)
	2	10/33 (30)	6/26 (23)	3/6 (50)
	3	7/44 (16)	6/35 (17)	1/9 (11)
	4	1/3 (33)	1/3 (33)	N = 0
MMR	1	2/5 (40)	0/1 (0)	1/3 (33)
	2	8/33 (24)	5/26 (19)	2/6 (33)
	3	5/44 (11)	4/35 (11)	1/9 (11)
	4	0/3 (0)	0/3 (0)	N = 0

### 7.1.2.2. Przeżycie

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycie całkowitego (OS)** oraz **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%.

### 7.1.2.3. Czas trwania terapii

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. W tym czasie mediana czasu trwania terapii ponatynibem u pacjentów w fazie akceleracji wynosiła 590 dni (zakres: 16 – 1202 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatynibem przerwało 52 pacjentów (63%), z czego przerwanie leczenia u 22 chorych (27%) spowodowane było progresją choroby, u 2 (2%) zgonem, u 9 (11%) wystąpieniem AE, u 6 (7%) brakiem skuteczności, u 3 (4%) decyzją lekarza, u 1 wycofaniem zgody (1%), u 9 (11%) przyczyny były inne.

## 7.1.3. Faza kryzy blastycznej

W fazie akceleracji było 62 spośród leczonych w badaniu PACE. Większość z nich (61%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia, z kolei u pozostałych (39%) stwierdzono obecność mutacji T315I.

### 7.1.3.1. Odpowiedź na leczenie

#### Populacja ogólna

I-rzędowy punkt końcowy, tj. **MaHR** uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 31% [CI<sub>95%</sub> 20; 44] pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 4,1 tygodnie (zakres: 1,7-16,1 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 42%, a mediana czasu trwania odpowiedzi MaHR wynosiła 5 mies. (zakres: 1-20 mies.).

Odpowiedź **MCyR** uzyskało 23% chorych, z czego u większości (18% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 1,9 mies. (0,9-5,5), a prawdopodobieństwo jej utrzymania przez  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 66% (Tabela 42).

Podobnie jak w przypadku CML-CP oraz CML-AP najwyższe odsetki odpowiedzi cytogenetycznej obserwowano w podgrupie chorych z obecnością mutacji T315I (Rysunek 8).

Informacje na temat prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych rodzajów odpowiedzi podano również w podziale na rodzaje fazy BP, tj. szpikową (N= 52) oraz limfoidalną (N = 10). Wyższą korzyść kliniczną stosowania PONA raportowano u chorych z limfoidalną BP (Tabela 43).

### **Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI**

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 32% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI z CML-BP oraz ALL(Ph+) i wynosiła 0,9 miesiąca (zakres: 0,5 – 5,5 mies.). Odpowiedź MCyR uzyskało 18% chorych, z czego u większości (16% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (Tabela 42).

### **Pacjenci z obecnością mutacji T315I**

Wśród pacjentów z mutacją T315I, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 29% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z mutacją T315I z CML-BP oraz ALL(Ph+) i wynosiła 0,8 miesiąca (zakres: 0,4 – 1,9 mies.). Odpowiedź MCyR uzyskało 29% pacjentów, z czego u większości (21% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (Tabela 42).

#### **7.1.3.2. Przeżycie**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycie całkowitego (OS)** oraz **przeżycia wolnego od progresji** choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%.

#### **7.1.3.3. Czas trwania terapii**

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies., przy czym wyniki dla fazy CML-BP raportowano łącznie z danymi odnoszącymi się do pacjentów z ALL(Ph+). **Mediana czasu trwania terapii** ponatynibem u 94 pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML oraz chorych z ALL(Ph+) wynosiła 85,5 dnia (zakres: 1–1070 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatynibem przerwało 89 pacjentów (95%), z czego przerwanie leczenia u 48 chorych (51%) spowodowane było progresją choroby, u 11 (12%) zgonem, u 13 (14%) wystąpieniem AE, u 4 (4%) brakiem skuteczności, u 2 (2%) decyzją lekarza, u 4 (4%) wycofaniem zgody u 7 (7%) przyczyny były inne.

**Tabela 42.**  
Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	MaHR <sup>a</sup>	19/62 (31)	12/38 (32)	7/24 (29)
Cytogenetyczna	MCyR	14/62 (23)	7/38 (18)	7/24 (29)
	CCyR	11/62 (18)	6/38 (16)	5/24 (21)
	PCyR	3/62 (5)	1/38 (3)	2/24 (8)
Molekularna	MMR	bd	bd	bd

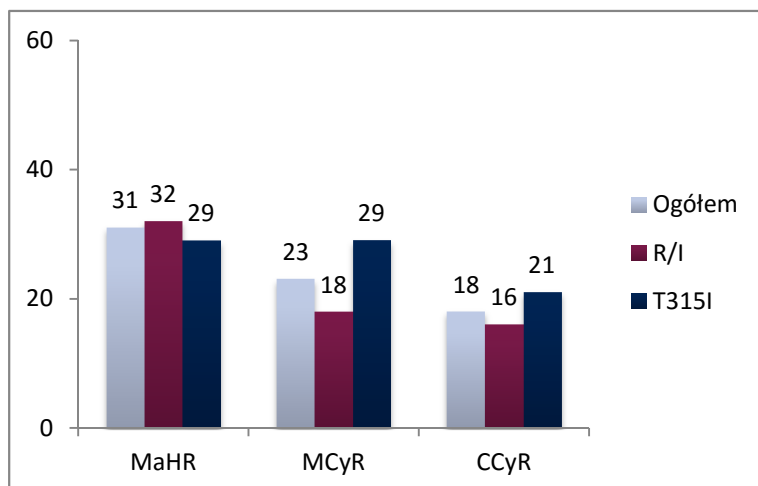
a) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

**Tabela 43.**  
Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE w podziale na limfoidalną oraz szpikową BP

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)	
		Szpikowa BP	Limfoidalna BP
Hematologiczna	MaHR <sup>a</sup>	15/52 (29)	4/10 (40)
Cytogenetyczna	MCyR	10/52 (19)	4/10 (40)
	CCyR	8/52 (15)	3/10 (30)
	PCyR	2/52 (4)	1/10 (10)
	dowolna	19/52 (37)	5/10 (50)

a) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

**Rysunek 8.**  
Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie kryzy blastycznej CML



## 7.2. Analiza uzupełniająca na podstawie badania Cortes 2012 (I faza)

Wyniki badania Cortes 2012 raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, niezależnie od przyjmowanej dawki leku. Dodatkową analizę przeprowadzono w populacji pacjentów,

którzy otrzymywali ponatynib w dawce  $\geq 30$  mg/dobę. Podobnie jak w badaniu PACE, wyniki raportowano również w podgrupach wydzielonych ze względu na przyczynę niepowodzenia wcześniejszego leczenia (oporność lub nietolerancja DAZA/NILO, mutacja T315I). Dodatkowo pokazano również dane dla chorych z inną mutacją domeny BCR-ABL1 oraz bez żadnej mutacji. W niniejszym rozdziale przedstawiono zarówno wyniki w populacji ogółem, jak i w poszczególnych podgrupach.

### 7.2.1. Faza przewlekła

W fazie przewlekłej CML było 43 pacjentów biorących udział w badaniu Cortes 2012. Większość z nich (65%) stanowili chorzy z opornością lub nietolerancją leczenia za pomocą DAZA/NILO, z kolei u pozostałych (35%) stwierdzono obecność mutacji T315I. 78% otrzymywało PONA w dawce  $\geq 30$  mg. Pacjenci z mutacją inną niż T315I stanowili 35% leczonych, natomiast u 30% w ogóle nie stwierdzono mutacji domeny BCR-ABL.

#### 7.2.1.1. Odpowiedź na leczenie

##### Populacja ogólna

W trakcie okresu leczenia o medianie 66 tyg. (zakres: 2 – 140 tyg.) odsetek pacjentów leczonych PONA (wszystkie dawki łącznie), którzy uzyskali **MCyR** wynosił 72%, z czego u większości (63% leczonych) stwierdzono **CCyR**. Odpowiedź **CHR** osiągnęło 98% leczonych, zaś odsetek chorych z odpowiedzią molekularną w zależności od stopnia jej nasilenia wynosił 44% dla **MMR**, 21% dla MR4.0 oraz 7% dla MR4.5. Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów otrzymujących ponatynib w dawce  $\geq 30$  mg (N = 33), były zbliżone do wyników wszystkich pacjentów leczonych ponatynibem (Tabela 44).

Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 12 tyg. (zakres 8 – 72 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania uzyskanej wcześniej odpowiedzi przez  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 89% [CI95% 69; 96] dla MCyR, oraz 82% [CI95% 54; 94] dla MMR. Najdłuższe dostępne dane z tego badania dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 49,9 mies. [135] Spośród pacjentów pozostających w badaniu (N = 22, 51%), 82% posiadało odpowiedź CCyR, zaś u 77% raportowano odpowiedź molekularną w stopniu nasilenia MMR (24%), MR4.0 (5%) oraz MR4.5 (45%).

##### Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

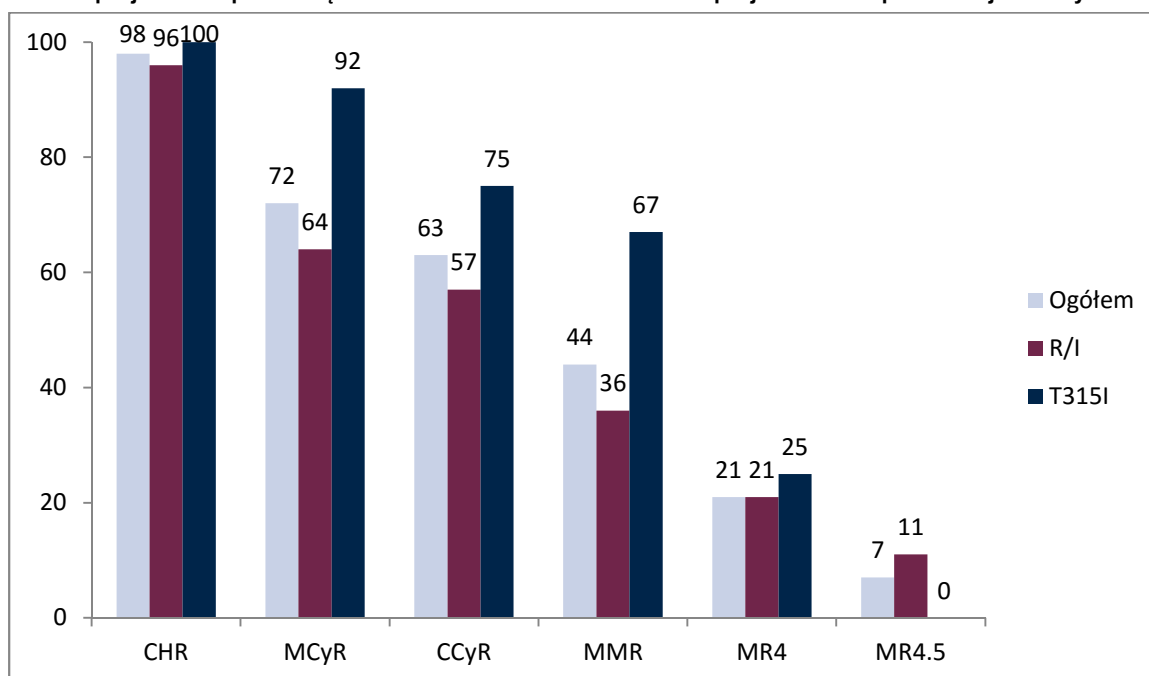
Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, w trakcie okresu leczenia o medianie 66 tyg. MCyR osiągnięto u 64% leczonych. U większości (57% chorych) stwierdzono CCyR. Odpowiedź CHR osiągnęło 96% leczonych. Odsetek chorych z odpowiedzią molekularną w zależności od stopnia jej nasilenia wynosił 36% dla MMR, 21% dla MR4.0 i 11% dla MR4,5 (Tabela 44).

## Pacjenci z obecnością mutacji T315I

W grupie pacjentów z mutacją T315I, MCyR w trakcie okresu leczenia o medianie 66 tyg. osiągnęło 92% chorych, z czego u większości (75% pacjentów) stwierdzono CCyR. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi MCyR wynosiła 12 tygodni (zakres: 9-40 tyg.), zaś roczne prawdopodobieństwo jej utrzymania oszacowano na 91%. Odpowiedź CHR osiągnęli wszyscy pacjenci w CML-CP z mutacją T315I. MMR stwierdzono u 67% pacjentów, MR4.0 u 25%, natomiast żaden z chorych nie osiągnął MR4.5. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi MMR wynosiła 24 tygodnie (zakres: 8-97 tyg.) (Tabela 44).

Podobnie jak w przypadku badania PACE, najwyższe odsetki odpowiedzi na leczenie obserwowano w podgrupie chorych z mutacją T315I (Rysunek 9).

**Rysunek 9.**  
Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu Cortes 2012 – pacjenci w fazie przewlekłej choroby



**Tabela 44.**  
Odpowiedź na leczenie ponatynibem w fazie przewlekłej CML w badaniu Cortes 2012

Rodzaj odpowiedzi	PK	n/N (%)					
		Ogółem	PONA ≥30 mg	R/I	T315I	Inna mutacja	Brak mutacji
Hematologiczna	CHR	42/43 (98)	32/33 (97)	27/28 (96)	12/12 (100)	14/15 (93)	13/13 (100)
	MCyR	31/43 (72)	24/33 (73)	18/28 (64)	11/12 (92)	10/15 (67)	8/13 (62)
Cytogenetyczna	CCyR	27/43 (63)	23/33 (70)	16/28 (57)	9/12 (75)	10/15 (67)	6/13 (46)
	PCyR	4/43 (9)	bd	2/28 (7)	2/12 (17)	0/15 (0)	2/13 (15)

Rodzaj odpowiedzi	PK	n/N (%)					
		Ogółem	PONA ≥30 mg	R/I	T315I	Inna mutacja	Brak mutacji
Molekularna	MMR	19/43 (44)	15/33 (45)	10/28 (36)	8/12 (67)	8/15 (53)	2/13 (15)
	MR4	9/43 (21)	bd	6/28 (21)	3/12 (25)	6/15 (40)	0/13 (0)
	MR4.5	3/43 (7)	bd	3/28 (11)	0/12 (0)	3/15 (20)	0/13 (0)

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 66 tyg.

### 7.2.1.2. Czas trwania terapii

W publikacji do badania nie podano informacji odnośnie czasu trwania terapii ponatynibem. W okresie obserwacji o medianie 66 tyg. terapię ponatynibem zakończyło 10 pacjentów w fazie CP (23%), z czego przerwanie leczenia u 3 (7%) chorych spowodowane było progresją choroby, u 5 (12%) wystąpieniem AE, u 1 (2%) wycofaniem zgody i podobnie u 1 (2%) decyzją administracyjną.

## 7.2.2. Faza akceleracji

### 7.2.2.1. Odpowiedź na leczenie

#### Populacja ogólna

Dane dotyczące skuteczności PONA u chorych w fazie akceleracji dostępne były dla 9 pacjentów, leczonych według różnych schematów dawkowania. W trakcie okresu leczenia o medianie 66 tyg. (zakres: 2 – 140 tyg.) odpowiedź **MaHR** uzyskało 4 chorych (44%), natomiast 2 pacjentów (22%) osiągnęło poprawę cytogenetyczną w stopniu **MCyR**, z czego u jednej osoby (11%) raportowano **CCyR**. Poprawę **MMR** stwierdzono u 1 pacjenta (Tabela 45).

Wyniki dotyczące czasu do osiągnięcia **MaHR** raportowano łącznie dla 22 pacjentów w fazie CML-AP/BP oraz ALL (Ph+). Mediana czasu do osiągnięcia **MaHR** wynosiła 8 tyg. (zakres: 2 – 92 tyg.), zaś mediana czasu jej utrzymania osiągnęła 16 tyg. (zakres: 1 dzień – 64 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi **MaHR** przez ≥12 miesięcy wynosiło 44% [CI95% 7; 79].

#### Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Wyniki w grupach pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI zostały przedstawione łącznie dla chorych w fazie akceleracji i fazie blastycznej CML. Spośród chorych z opornością lub nietolerancją na inne TKI, w trakcie okresu leczenia o medianie 66 tyg. odpowiedzi **MaHR** i **MCyR** uzyskało po 38% chorych, zaś **CCyR** raportowano u 15% pacjentów. Żaden z pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI z zaawansowaną CML nie osiągnął odpowiedzi molekularnej.

## Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Wyniki w grupach pacjentów z obecnością mutacji T315I również zostały przedstawione łącznie dla chorych w fazie akceleracji i fazie blastycznej CML. Wśród chorych z mutacją T315I, MaHR, MCyR oraz MMR w trakcie okresu leczenia o medianie 66 tyg. osiągnęło po 29% pacjentów. U 14% chorych stwierdzono odpowiedź CCyR. Żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedzi MR4.0, ani MR4.5 (Tabela 46).

**Tabela 45.**  
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych ponatynibem w fazie akceleracji CML w badaniu Cortes 2012

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)
Hematologiczna	MaHR	4/9 (44)
	MCyR	2/9 (22)
Cytogenetyczna	CCyR	1/9 (11)
	PCyR	1/9 (11)
	MMR	1/9 (11)
Molekularna	MR4.0	0
	MR4.5	0

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 66 tyg. (2-140).

**Rysunek 10.**  
Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu Cortes 2012 – pacjenci w fazie AP, BP oraz ALL (Ph+)

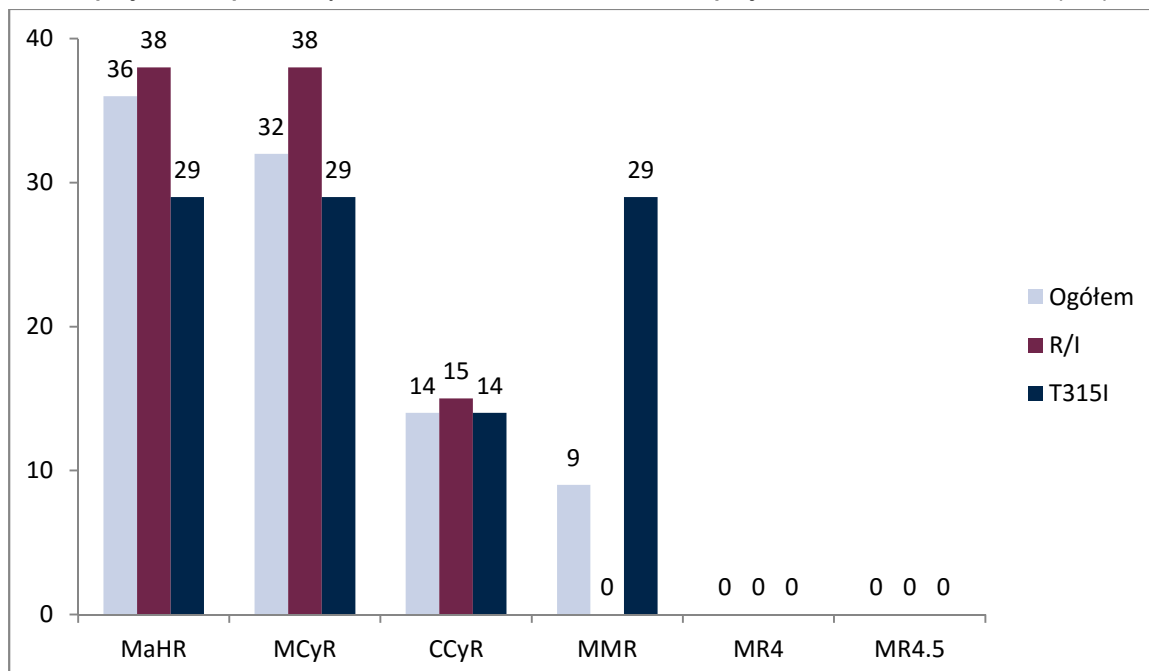




Tabela 46.  
Odpowiedź na leczenie ponatynibem w zaawansowanej CML w badaniu Cortes 2012

Rodzaj odpowiedzi	PK	n/N (%)				
		Ogółem	R/I	T315I	Inna mutacja	Brak mutacji
Hematologiczna	MaHR	8/22 (36)	5/13 (38)	2/7 (29)	2/8 (25)	3/5 (60)
	MCyR	7/22 (32)	5/13 (38)	2/7 (29)	3/8 (38)	2/5 (40)
Cytogenetyczna	CCyR	3/22 (14)	2/13 (15)	1/7 (14)	0/8 (0)	2/5 (40)
	PCyR	4/22 (18)	3/13 (23)	1/7 (14)	3/8 (38)	0/5 (0)
Molekularna	MMR	2/22 (9)	0/13 (0)	2/7 (29)	0/8 (0)	0/5 (0)
	MR4	0/22 (0)	0/13 (0)	0/7 (0)	0/8 (0)	0/5 (0)
	MR4.5	0/22 (0)	0/13 (0)	0/7 (0)	0/8 (0)	0/5 (0)

### 7.2.2.2. Czas trwania terapii

W publikacji do badania nie podano informacji odnośnie czasu trwania terapii ponatynibem. W okresie obserwacji o medianie 66 tyg. terapię ponatynibem zakończyło 7 pacjentów w fazie AP (78%), z czego przerwanie leczenia u 1 (11%) chorego spowodowane było progresją choroby, u 3 (33%) wystąpieniem AE, po jednym pacjencie (11%) utracono z powodu zgonu, wycofana zgody i decyzji administracyjnej.

### 7.2.3. Faza kryzy blastycznej

#### 7.2.3.1. Odpowiedź na leczenie

##### Populacja ogólna

Dane dotyczące skuteczności PONA u chorych w fazie kryzy blastycznej dostępne były dla 8 pacjentów, leczonych według różnych schematów dawkowania. W trakcie okresu obserwacji o medianie 66 tyg. (zakres: 2 – 140 tyg.) odpowiedź MaHR uzyskało 2 chorych (25%), natomiast 3 pacjentów (39%) osiągnęło poprawę cytogenetyczną w stopniu **MCyR**, z czego u 1 osoby (13%) raportowano **CCyR**. U żadnego z leczonych w fazie kryzy blastycznej nie osiągnięto odpowiedzi molekularnej (Tabela 47).

##### Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI oraz mutacją T315I

Dane dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML z opornością lub nietolerancją leczenia oraz z mutacją T315I opisano razem z pacjentami w fazie akceleracji (Tabela 46).

Tabela 47.  
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych ponatynibem w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu Cortes 2012

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)
Hematologiczna	MaHR	2/8 (25)

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)
Cytogenetyczna	MCyR	3/8 (39)
	CCyR	1/8 (13)
	PCyR	2/8 (25)
Molekularna	MMR	0
	MR4.0	0
	MR4.5	0

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 66 tyg. (2-140)

### 7.2.3.2. Czas trwania terapii

W publikacji do badania nie podano informacji odnośnie czasu trwania terapii ponatynibem u chorych w fazie BP. W okresie obserwacji o medianie 66 tyg. terapię ponatynibem zakończyło wszystkich 8 pacjentów (100%), z czego przerwanie leczenia u 5 (62%) chorych spowodowane było progresją choroby, u 1 (12%) zgonem, u 2 (25%) decyzją administracyjną.

## 8. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PONATYNIBU

### 8.1. Analiza na podstawie badania PACE

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem** dostępne były wyłącznie w raporcie do badania, w którym zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. (zakres 2 dni do 39,5 mies.), w trakcie którego obserwacją objęto łącznie 659 pacjento-lat terapii ponatynibem. Wyniki przedstawiono dla populacji łącznej (N = 449), a także w podziale na poszczególne fazy choroby, przy czym dane dla CML-BP raportowano łącznie z wynikami dla ALL(Ph+).

Wyniki dotyczące **poszczególnych rodzajów AE** związanych z leczeniem dostępne były natomiast w publikacji głównej do badania, odnoszącej się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 15 mies. (zakres: <1 dnia do 25 mies.). W sposób odrębny raportowano szczegółowe wyniki dla każdej z faz CML.

#### 8.1.1. AE ogółem

Wystąpienie przynajmniej jednego AE ogółem raportowano u niemal wszystkich pacjentów leczonych ponatynibem (99,8%), przy czym u 93% były to AE związane z leczeniem, zaś zdarzenia o ciężkim nasileniu wystąpiły u 62% leczonych. U 80% chorych działania niepożądane prowadziły do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii, przy czym całkowite zaprzestanie terapii ponatynibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 15% leczonych, u pozostałych była ona natomiast kontynuowana (Tabela 48).

Tabela 48.  
Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	CML-CP	CML-AP	CML-BP / ALL(Ph+)
<b>AE ogółem</b>				
<b>AE ogółem</b>	448/449 (99,8)	266/267 (99,6)	83/83 (100,0)	94/94 (100,0)
<b>AE związane z leczeniem</b>	419/449 (93,3)	261/267 (97,8)	79/83 (95,2)	74/94 (78,7)
<b>SAE ogółem</b>	277/449 (61,7)	145/267 (50,3)	53/83 (63,9)	78/94 (83,0)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	137/449 (30,5)	83/267 (31,1)	28/83 (33,7)	25/94 (26,6)
<b>AE prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki, redukcji dawki lub przerwania leczenia</b>	361/449 (80,4)	231/267 (86,5)	69/83 (83,1)	59/94 (62,8)
<b>AE prowadzący do przerwania terapii</b>	68/449 (15,1)	46/267 (17,2)	9/83 (10,8)	13/94 (13,8)
<b>AE zw. z leczeniem prowadzący do przerwania terapii</b>	37/449 (8,2)	28/267 (10,5)	6/83 (7,2)	3/94 (3,2)

### 8.1.2. Poszczególne rodzaje AE

W niniejszej sekcji zaprezentowano ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, których klasyfikacja oraz ocena stopnia ciężkości dokonana została odpowiednio w oparciu o skale MedRA w wersji 16.0 oraz NCI CTCAE w wersji 4.0. Przedstawiono AE występujące u co najmniej 10% leczonych (niezależnie od stopnia nasilenia) lub występujące u co najmniej 1% pacjentów (dla zdarzeń w stopniu 3. lub 4.).

#### Populacja łączna

W populacji łącznej chorych na CML spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (35%), sucha skóra (32%), ból brzucha (23%), ból głowy (19%), podwyższony poziom lipazy (18%), zmęczenie (18%), ból mięśni (17%), ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień  $\leq 2$ .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji łącznej bez względu na fazę choroby to przede wszystkim trombocytopenia (39%) oraz neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

#### Faza przewlekła

W populacji w fazie przewlekłej spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (40%), sucha skóra (39%), ból brzucha (27%), ból głowy (23%), podwyższony poziom lipazy (21%), zaparcia (20%), zmęczenie (19%), ból mięśni (17%) oraz ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień  $\leq 2$ .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 10% chorych miał nasilenie ciężkie.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z CML-CP to przede wszystkim trombocytopenia (41%) oraz neutropenia (16%) oraz anemia (10%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

#### Faza akceleracji

W populacji chorych z CML-AP spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (29%), sucha skóra (25%), zmęczenie (20%), ból brzucha (18%), ból głowy (12%), podwyższony poziom lipazy (18%), ból mięśni (19%) oraz ból stawów (19%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień  $\leq 2$ .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 13% chorych miał nasilenie ciężkie, a także zapalenie trzustki, które raportowano u 8%, a u 6% miało stopień 3. lub 4.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów w fazie akceleracji to przede wszystkim trombocytopenia (42%) oraz neutropenia (26%), anemia (16%) oraz leukopenia (8%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

### **Faza kryzy blastycznej**

W populacji CML-BP spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (24%), nudności (19%), sucha skóra (16%), podwyższony poziom lipazy (13%), ból stawów (13%), zmęczenie (11%), ból mięśni (11%) oraz ból brzucha (11%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień  $\leq 2$ .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie, a także zapalenie trzustki (raportowane u 5%, a u 3% miało stopień 3. lub 4.)

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u chorych w fazie kryzy blastycznej to przede wszystkim trombocytopenia (27%), anemia (23%) oraz neutropenia (23%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

AE związane z leczeniem niezależnie od stopnia nasilenia (występujące u  $\geq 5\%$  leczonych) oraz w stopniu  $\geq 3$ . (występujące u  $\geq 1\%$  leczonych) w populacji łącznej chorych z CML, jak również u pacjentów w poszczególnych fazach zestawiono poniżej (Tabela 49). Szczegółowe zestawienie SAE z podziałem na zdarzenia raportowanych w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych fazach zaprezentowano w Aneksie (rozd. 19.4.1.1).

Tabela 49.  
AE związane z leczeniem z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z CML w badaniu PACE [n/N (%)]

Punkt końcowy	Populacja łączna		CP		AP		BP	
	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .
<b>Niehematologiczne AE</b>								
<b>Wysypka (w tym rumieniowata i grudkowata)</b>	147/417 (35,2)	15/417 (3,5)	107/270 (39,6)	10/270 (3,7)	25/85 (29,4)	3/85 (3,5)	15/62 (24,1)	2/62 (3,2)
<b>Sucha skóra</b>	135/417 (32,3)	7/417 (1,6)	104/270 (38,5)	5/270 (1,8)	21/85 (24,7)	1/85 (1,1)	10/62 (16,1)	1/62 (1,6)
<b>Ból brzucha</b>	95/417 (22,7)	21/417 (5,9)	74/270 (27,4)	20/270 (7,4)	15/85 (17,6)	4/85 (4,7)	6/62 (9,6)	1/62 (1,6)
<b>Ból głowy</b>	80/417 (19,1)	6/417 (1,4)	63/270 (23,3)	5/270 (2,8)	10/85 (11,7)	0/85 (0)	7/62 (11,2)	1/62 (1,6)
<b>Wzrost poziomu lipazy</b>	77/417 (18,4)	45/417 (10,7)	57/270 (21,1)	27/270 (10,0)	12/85 (14,1)	11/85 (12,9)	8/62 (12,9)	7/62 (11,2)
<b>Zmęczenie</b>	75/417 (17,9)	7/417 (1,6)	51/270 (18,9)	4/270 (1,5)	17/85 (20,0)	1/85 (1,1)	7/62 (11,2)	2/62 (3,2)
<b>Zaparcie</b>	67/417 (16,0)	4/417 (<1)	53/270 (19,6)	3/270 (1,1)	11/85 (12,9)	1/85 (1,1)	3/62 (4,8)	0/62 (0)
<b>Ból mięśni</b>	69/417 (16,5)	3/417 (<1)	46/270 (17,0)	3/270 (1,1)	16/85 (18,8)	0/85 (0)	7/62 (11,2)	0/62 (0)
<b>Ból stawów</b>	69/417 (16,5)	7/417 (1,6)	45/270 (16,6)	6/270 (2,2)	16/85 (18,8)	1/85 (1,1)	8/62 (12,9)	0/62 (0)
<b>Nudności</b>	59/417 (14,1)	1/417 (<1)	38/270 (14,1)	1/270 (<1)	9/85 (10,5)	0/85 (0)	12/62 (19,3)	0/62 (0)
<b>↑ poziom aminotransferazy alaninowej</b>	46/417 (11,0)	13/417 (3,1)	31/270 (11,5)	9/270 (3,3)	10/85 (11,7)	2/85 (2,3)	5/62 (8,0)	2/62 (3,2)
<b>Zapalenie trzustki</b>	29/417 (6,9)	24/417 (5,7)	19/270 (7,0)	17/270 (6,2)	7/85 (8,2)	5/85 (5,8)	3/62 (4,8)	2/62 (3,2)
<b>Nadciśnienie</b>	32/417 (7,6)	10/417 (2,3)	25/270 (9,3)	6/270 (2,2)	6/85 (7,0)	3/85 (3,5)	1/62 (1,6)	1/62 (1,6)
<b>↑ poziom aminotransferazy asparaginianowej</b>	36/417 (8,6)	9/417 (2,1)	24/270 (8,9)	5/270 (1,9)	8/85 (9,4)	3/85 (3,5)	4/62 (6,4)	1/62 (1,6)
<b>↑ poziom amylazy we krwi</b>	25/417 (5,9)	9/417 (2,1)	16/270 (5,9)	4/270 (1,5)	6/85 (7,0)	3/85 (3,5)	3/62 (4,8)	2/62 (3,2)
<b>↑ poziom <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy</b>	20/417 (4,7)	7/417 (1,6)	11/270 (4,1)	4/270 (1,5)	7/85 (8,2)	2/85 (2,3)	2/62 (3,2)	1/62 (1,6)

Punkt końcowy	Populacja łączna		CP		AP		BP	
	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .	Ogółem	Stopień $\geq 3$ .
<b>Duszności</b>	23/417 (5,5)	5/417 (1,1)	13/270 (4,8)	4/270 (1,5)	6/85 (7,0)	0/85 (0)	4/62 (6,4)	1/62 (1,6)
<b>Niewydolność serca</b>	6/417 (1,4)	5/417 (1,1)	3/270 (1,1)	2/270 (<1)	1/85 (1,1)	1/85 (1,1)	2/62 (3,2)	2/62 (3,2)
<b>Hematologiczne AE</b>								
<b>Trombocytopenia</b>	164/417 (39,3)	130/417 (31,1)	111/270 (41,1)	86/270 (31,8)	36/85 (42,3)	28/85 (32,9)	17/62 (27,4)	16/62 (25,8)
<b>Neutropenia</b>	80/417 (19,1)	71/417 (17,0)	44/270 (16,2)	38/270 (14,0)	22/85 (25,8)	22/85 (25,8)	14/62 (22,5)	11/62 (17,7)
<b>Anemia</b>	55/417 (13,2)	36/417 (8,6)	27/270 (10,0)	15/270 (5,5)	14/85 (16,4)	8/85 (9,4)	14/62 (22,5)	13/62 (20,9)
<b>Leukopenia</b>	18/417 (4,3)	12/417 (2,8)	11/270 (4,1)	7/270 (2,6)	7/85 (8,2)	5/85 (5,8)	0/62 (0)	0/62 (0)
<b>Pancytopenia</b>	8/417 (1,9)	7/417 (1,6)	2/270 (<1)	2/270 (<1)	3/85 (3,5)	2/85 (2,4)	3/62 (4,8)	3/62 (4,8)
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	5/417 (1,2)	5/417 (1,1)	1/270 (<1)	1/270 (<1)	2/85 (2,4)	2/85 (2,4)	2/62 (3,2)	2/62 (3,2)

W tabeli przedstawiono AE występujące u  $\geq 10\%$  leczonych oraz AE w stopniu  $\geq 3$ . występujące u  $\geq 1\%$  leczonych.

### 8.1.3. Okluzyjne AE

Mając na uwadze, iż ostrzeżenie dotyczące stosowania ponatynibu wskazują na możliwość wystąpienia niedrożności naczyń, w niniejszym rozdziale przeprowadzono szczegółową analizę ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Przedstawione wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

W trakcie trwania terapii w populacji ogólnej chorych na CML zdarzenia związane z niedrożnością naczyniową ogółem raportowano u 23% pacjentów, zaś 16% miało charakter ciężki, a 10% epizodów zostało uznanych za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów i najczęściej należały do nich dławica piersiowa (4,2%), zawał serca (3,6%) oraz choroba niedokrwienna serca (2,4%). U 7,3% chorych stwierdzono zdarzenia związane z naczyniami mózgu, z których najczęściej raportowanymi były udar krwotoczny (2,0%), zawał mózgu (1,1%) oraz przemijający atak niedokrwienny (1,1%). Niedrożność tętnic obwodowych opisano u 6,9%, zaś zdarzenia żyłne dotyczyły 5,1% (Tabela 50).

Z uwagi na fakt, iż czas przyjmowania ponatynibu u pacjentów z CML w fazie blastycznej był krótszy niż u pacjentów w fazie przewlekłej lub akceleracji, przy prezentowaniu częstości występowania naczyniowych zdarzeń okluzyjnych w poszczególnych fazach choroby uwzględniono także łączną ekspozycję na lek, która wynosiła 480,8 lat w fazie przewlekłej, 133,8 lat w AP oraz 31,8 lat w fazie BP. Częstość większości zdarzeń na 100 pacjento-lat była najwyższa u chorych w fazie BP, natomiast u pacjentów w fazie CP oraz AP była zbliżona. Wyjątek stanowiły zdarzenia mózgowo najczęściej obserwowane u chorych w fazie CP, a najrzadziej u chorych w BP oraz zdarzenia sercowe obserwowane z podobną częstością w fazie AP i BP. Częstość występowania naczyniowych zdarzeń okluzyjnych u pacjentów w fazie CP oraz AP wynosiła odpowiednio 13,9 oraz 14,2 na 100 pacjento-lat, natomiast u chorych w fazie BP sięgała 31,4 na 100 pacjento-lat. Pozostałymi, najczęściej występującymi zdarzeniami były tętnicze epizody zakrzepowe z częstością 12,7 w fazach CP i AP oraz 18,8 w BP, a także zdarzenia sercowe z częstością 5,6 w CP oraz 9,0 i 9,6 w AP i BP. Większość zdarzeń okluzyjnych miała charakter ciężki (Tabela 51).

**Tabela 50.**  
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne występujące u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
<b>Naczyniowe zdarzenia okluzyjne (tętnicze i żyłne)</b>				
<b>Ogółem</b>	101/449 (23)	72/449 (16)	45/449 (10)	33/449 (7)
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>				
<b>Ogółem</b>	43/449 (9,6)	29/449 (6,5)	16/449 (4)	14/449 (3)
<b>Dławica piersiowa</b>	19/449 (4,2)	6/449 (1,3)	4/449 (0,9)	2/449 (0,4)
<b>Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego</b>	16/449 (3,6)	16/449 (3,6)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)



Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
<b>Choroba niedokrwienna serca</b>	11/449 (2,4)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
<b>Ostre zespoły wieńcowe</b>	3/449 (0,7)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
<b>Zwężenie tętnicy wieńcowej</b>	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)
<b>Dyskomfort w klatce piersiowej</b>	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
<b>Kardiomiopatia niedokrwienna</b>	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
<b>Niedokrwienie mięśnia sercowego</b>	2/449 (0,4)	0/449 (0)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
<b>Zdarzenia związane z naczyniami mózgu</b>				
<b>Ogółem</b>	33/449 (7,3)	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	12/449 (2,7)
<b>Udar mózgu</b>	9/449 (2,0)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
<b>Zawał mózgu</b>	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
<b>Przemijający atak niedokrwienny</b>	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
<b>Zwężenie tętnic szyjnych</b>	4/449 (0,9)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
<b>Niedokrwienie mózgu</b>	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
<b>Afazja</b>	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)	0/449 (0)
<b>Zwężenie tętnicy mózgowej</b>	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
<b>Zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi</b>				
<b>Ogółem</b>	31/449 (6,9)	19/449 (4,2)	15/449 (3)	6/449 (1)
<b>Okluzyjna choroba tętnic obwodowych</b>	12/449 (2,7)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)	4/449 (0,9)
<b>Chromanie przestankowe</b>	9/449 (2,0)	1/449 (0,2)	6/449 (1,3)	0/449 (0)
<b>Zwężenie tętnicy obwodowej</b>	6/449 (1,3)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
<b>Niedokrwienie naczyń obwodowych</b>	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
<b>Martwica kończyn</b>	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
<b>Zaburzenia naczyń obwodowych</b>	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
<b>Zawał śledziony</b>	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
<b>Zdarzenia żyłne</b>				
<b>Ogółem</b>	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	8/449 (1,8)	5/449 (1,1)
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	10/449 (2,2)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
<b>Zator płucny</b>	6/449 (1,3)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
<b>Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych</b>	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	0/449 (0)	0/449 (0)
<b>Zakrzep żył siatkówki</b>	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

Tabela 51.

Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych na 100 pacjento-lat z podziałem na poszczególne fazy CML

Punkt końcowy		CML-CP	CML-AP	CML-BP
Łączna ekspozycja (lata)		480,8	133,8	31,8
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne	Ogółem	13,9	14,2	31,4
	SAE	10,2	9,7	22,0
Tętnicze zdarzenia zakrzepowe	Ogółem	12,7	12,7	18,8
	SAE	9,2	9,0	9,4
Zdarzenia sercowe	Ogółem	5,6	9,0	9,4
	SAE	4,2	5,2	6,3
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu	Ogółem	5,6	3,7	0
	SAE	3,7	3,0	0
Zdarzenia związane z naczyniami obwodowymi	Ogółem	4,8	2,2	9,4
	SAE	2,9	1,5	3,1
Żylne zdarzenia zakrzepowe	Ogółem	2,3	2,2	18,9
	SAE	1,5	0,8	15,7

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

## 8.2. Analiza uzupełniająca na podstawie badania Cortes 2012

### 8.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W publikacji nie podano informacji odnośnie AE ogółem. Odsetki pacjentów przerywających terapię z powodu AE wynosiły 12% w fazie CP, 33% w fazie AP oraz 0% w BP.

### 8.2.2. Poszczególne rodzaje AE

Wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowano łącznie dla wszystkich 81 pacjentów biorących udział w badaniu, niezależnie od fazy choroby oraz schorzenia (CML, ALL lub AML). W sposób odrębny raportowano jedynie dane dotyczące ryzyka związanych z terapią zdarzeń hematologicznych w stopniu  $\geq 3$ . u chorych z CML-CP, z których do najczęstszych należały trombocytopenia (28%) i neutropenia (14%), zaś anemię odnotowano u 1 pacjenta (2%).

Spośród pozostałych rodzajów AE raportowanych w populacji łącznej badania, najczęściej raportowane przypadki stanowiły: wysypka (32%), ból stawów (17%), wzrost poziomu lipazy (15%), zmęczenie (14%), trądzikopodobne zapalenie skóry (14%), sucha skóra (14%) oraz nudności (14%) przy czym niemal we wszystkich przypadkach odnosiły się one do epizodów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Najczęściej obserwowane zdarzenia w stopniu  $\geq 3$ . to wzrost poziomu lipazy oraz zapalenie trzustki raportowane u odpowiednio 7% oraz 5% leczonych (Tabela 52).

Tabela 52.

AE z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z badania Cortes 2012

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Dowolny stopień	Stopień ≥3.	SAE
<b>Zdarzenia niehematologiczne</b>			
Wysypka (w tym rumieniowata i grudkowata)	26/81 (32)	1/81 (1)	0/81 (0)
Ból stawów	14/81 (17)	1/81 (1)	0/81 (0)
Wzrost poziomu lipazy	12/81 (15)	6/81 (7)	0/81 (0)
Zmęczenie	11/81 (14)	1/81 (1)	0/81 (0)
Trądzikopodobne zapalenie skóry	11/81 (14)	1/81 (1)	0/81 (0)
Sucha skóra	11/81 (14)	0/81 (0)	0/81 (0)
Nudności	11/81 (14)	0/81 (0)	0/81 (0)
Ból głowy	10/81 (12)	0/81 (0)	0/81 (0)
Hipertrójglicerydemia	10/81 (12)	0/81 (0)	0/81 (0)
Ból mięśni	10/81 (12)	0/81 (0)	0/81 (0)
Zapalenie trzustki	11/81 (14)	4/81 (5)	8/81 (10)
Ból brzucha	8/81 (10)	1/81 (1)	0/81 (0)
Wzrost poziomu ALT	8/81 (10)	1/81 (1)	0/81 (0)
Wzrost poziomu AST	7/81 (9)	1/81 (1)	0/81 (0)
Rozdęcie brzucha	3/81 (4)	1/81 (1)	0/81 (0)
Podwyższony poziom amylazy we krwi	3/81 (4)	2/81 (2)	0/81 (0)
Dreszcze	3/81 (4)	1/81 (1)	0/81 (0)
Duszność	3/81 (4)	1/81 (1)	0/81 (0)
Wydłużenie odstępu QT	3/81 (4)	2/81 (2)	1/81 (1)
Rumień guzowaty	2/81 (2)	1/81 (1)	0/81 (0)
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej	1/81 (1)	1/81 (1)	0/81 (0)
Zastoinowa niewydolność serca	1/81 (1)	1/81 (1)	1/81 (1)
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	1/81 (1)	1/81 (1)	1/81 (1)
Zatrzymanie płynów	1/81 (1)	1/81 (1)	0/81 (0)
Choroba śródmiąższowa płuc	1/81 (1)	1/81 (1)	1/81 (1)
Czerniak	1/81 (1)	1/81 (1)	0/81 (0)
Migrena	1/81 (1)	1/81 (1)	0/81 (0)
Ból	1/81 (1)	1/81 (1)	0/81 (0)
Przypadkowe przedawkowanie	1/81 (1)	0/81 (0)	1/81 (1)
Kardiomiopatia	1/81 (1)	0/81 (0)	1/81 (1)
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>			
Trombocytopenia	22/81 (27)	16/81 (20)	1/81 (1)
Neutropenia	10/81 (12)	8/81 (10)	0/81 (0)

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Dowolny stopień	Stopień $\geq 3$ .	SAE
<b>Anemia</b>	8/81 (10)	2/81 (2)	0/81 (0)
<b>Limfopenia</b>	3/81 (4)	1/81 (1)	0/81 (0)
<b>Leukocytopenia</b>	3/81 (4)	1/81 (1)	0/81 (0)

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56 tyg. (2-140).

## 9. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA KOMPparatorÓW

### 9.1. Analiza skuteczności alloSCT w fazie przewlekłej CML

#### Odpowiedź na leczenie

W żadnym z badań nie podano precyzyjnej informacji odnośnie tego kiedy oceniano poszczególne odpowiedzi, raportowano tylko dane na temat mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach, które w każdym przypadku dotyczyły populacji łącznej badania, bez podziału na poszczególne fazy CML. W dwóch pracach (Breccia 2010, Jabbour 2011) wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowano jako *best response*, określającą najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskaną za pomocą ocenianej w danych badaniu interwencji.

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie (wyłącznie CCyR oraz odpowiedź molekularna) po alloSCT raportowano w 2 badaniach o łącznej próbie wynoszącej zaledwie 22 pacjentów. Zastosowanie alloSCT u pacjentów w fazie przewlekłej pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie wynoszącego średnio 95,5% dla **CCyR** oraz 90,9% dla **CMR**. W jednym badaniu (Piekarska 2015, 14 pacjentów) nie podano odsetka pacjentów z odpowiedzią molekularną, określono natomiast medianę czasu do jej uzyskania, która wynosiła 1,1 mies. (Tabela 53).

W badaniach dotyczących alloSCT, parametrem o znaczeniu istotniejszym niż uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest **nawrót choroby**, który pozwala określić długookresową skuteczność interwencji. Wyniki dotyczące nawrotów raportowano w czterech badaniach, o łącznej wielkości próby – 53 pacjentów. Wystąpienie nawrotu stwierdzono średnio u 26% chorych, przy czym tylko w jednym podano precyzyjne informacje odnośnie rodzaju nawrotu.<sup>10</sup>

**Tabela 53.**  
Odpowiedź na leczenie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	Breccia 2010	Jabbour 2011	Nair 2015	Nicolini 2011	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
Cytogenetyczna	CCyR	6/6 (100)	15/16 (94)	bd	bd	bd	95,5 (94–100)
Molekularna	CMR	6/6 (100)	14/16 (88)	bd	bd	bd	90,9 (88–100)
Nawrót		2/6 (33)	4/16 (25)	5/17 (30)	bd	3/14 (21)	26,4 (21–33)

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

<sup>10</sup> W badaniu Breccia 2010 nawrót stwierdzono u 2 pacjentów, przy czym u jednego z nich był to nawrót hematologiczny, a u drugiego cytogenetyczny.

## Przeżycie

Dane na temat przeżywalności pacjentów po alloSCT dostępne były we wszystkich badaniach, obejmujących łącznie 83 pacjentów. W badaniu Breccia 2010 podano jedynie informację, że żaden z 6 pacjentów w pierwszej fazie przewlekłej nie zmarł w trakcie okresu obserwacji o medianie 16,5 mies. W pracach Nicolini 2011 oraz Jabbour 2011 estymowane prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego po 2 latach od zabiegu** wynosiło 59% oraz 72%, zaś w badaniu Nair 2015 estymowana wartość OS po 8 latach wynosiła 100%. W badaniu Piekarska 2015 prawdopodobieństwo OS po zabiegu estymowano na 92,9%, nie podano jednakże precyzyjnej informacji odnośnie czasu obserwacji (z wykresu krzywej Kaplana-Meiera można założyć, że było to ok. 60 mies.). Estymowane prawdopodobieństwo **przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń**<sup>11</sup> w 2 letnim okresie obserwacji wynosiło w pracy Jabbour 2011 62%, natomiast w badaniu Nair 2015 oszacowano je na 70% w 8-letnim okresie obserwacji (Tabela 54).

Ograniczeniem przedstawionych wyników dla alloSCT jest fakt, że nie wszyscy leczeni mieścili się w definicji populacji docelowej (część pacjentów z badań Jabbour 2011 oraz Nair 2015 było leczonych za pomocą  $\leq 2$  leków z grupy TKI, byli zatem wyjściowo mniej obciążeni).

**Tabela 54.**  
Przeżycie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML

Punkt końcowy	Breccia 2010 (N = 6)	Jabbour 2011 (N = 16)	Nair 2015 (N = 17)	Nicolini 2011 (N = 33)	Piekarska 2015 (N = 14)	Średnia ważona (zakres) [%]
<b>OS<sup>a</sup></b>	bd	2-letni OS: 72% [49; 96]	8-letni OS: 100%	2-letni OS: 59%	5-letni OS: 92,9%	ND
<b>EFS<sup>a</sup></b>	bd	2-letni EFS: 62% [39; 86]	8-letni EFS: 70%	bd	bd	ND
<b>Mediana OS<sup>b</sup></b>	NO	NO	NO	NO	NO	ND
<b>Zgon<sup>b</sup></b>	0/6 (0)	4/16 (25)	bd	bd	1/14 (7)	13,9 (0–25)

NO – mediana nieosiągnięta; a) estymator Kaplana-Meiera; Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

## 9.2. Analiza bezpieczeństwa alloSCT

Badania dotyczące przeszczepów w ramach analizy bezpieczeństwa oceniały śmiertelność związaną z wykonaną procedurą, a także ryzyko wystąpienia choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD).

W dwóch badaniach nieodnotowanego żadnego zgonu związanego z wykonanym przeszczepem (Breccia 2010, Nair 2015), W pozostałych pracach śmiertelność związana z alloSCT wynosiła 7% w medianie okresu obserwacji 19 mies. w publikacji Piekarska 2015, 13% po 2 latach od zabiegu

<sup>11</sup> Zgon lub nawrót choroby (szczegóły definicji przedstawione w Aneksie rozdz. 19.3)

w badaniu Jabbour 2011 oraz 18% po roku od przeszczepu w pracy Nicolini 2011. Przeciętnie, zgony związane z wykonaną procedurą raportowano u 11% chorych (Tabela 55).

W odniesieniu do choroby GvHD tylko w jednym badaniu (Breccia 2010) podano osobne wyniki dla populacji docelowej, w kolejnym badaniu osobne wyniki dla populacji docelowej dotyczyły tylko ostrej GvHD, podczas gdy dane dla przewlekłej GvHD raportowano łącznie dla wszystkich leczonych (Piekarska 2015), natomiast w pozostałych pracach wszystkie wyniki przedstawiono dla ogółu pacjentów, niezależnie od fazy CML, jak i niepowodzenia/nietolerancji wcześniejszej terapii TKI. W badaniu Breccia 2010 choroba GvHD wystąpiła u 3/6 (50%) pacjentów, u jednego z nich miała charakter wyłącznie przewlekły, u pozostałych zarówno ostry jak i przewlekły. W badaniu Piekarska 2015 ostrą GvHD stwierdzono u 1 pacjenta (7%) z fazy CP1, przewlekłą GvHD obserwowano u 43% leczonych spośród wszystkich pacjentów w badaniu. W pozostałych pracach ostrą GvHD odnotowano u 60–72% leczonych, zaś przewlekłą u 45-75% (Tabela 56).

**Tabela 55.**  
**Śmiertelność związana z przeszczepem u pacjentów po alloSCT**

Punkt końcowy	Breccia 2010 (N = 6)	Jabbour 2011 <sup>a</sup> (N = 47)	Nair 2015 (N = 17)	Nicolini 2011 (N = 33)	Piekarska 2015 (N = 14)
<b>Zgon związany z przeszczepem</b>	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 16,5 mies.: 0%	Wyniki dla 24 mies.: 13%	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 71,9 mies.: 0%	Wyniki dla 3 mies. 9,1% [4;14,2] Wyniki dla 12 mies.: 18,2% [11,4; 25,1]	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 19 mies. 7%

a) w oznaczonym badaniu wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów po alloSCT, niezależnie od fazy CML oraz uprzedniego niepowodzenia/nietolerancji terapii TKI.

**Tabela 56.**  
**GvHD u pacjentów po alloSCT**

Punkt końcowy	Stopień	Breccia 2010	Jabbour 2011 <sup>a</sup>	Nair 2015 <sup>a</sup>	Nicolini 2011 <sup>a</sup>	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
<b>Ostra GvHD</b>	ogółem	2/6 (33)	28/47 (60)	36/51 (71)	43/60 (72)	1/14 (7)	61,8 (7–72)
	1.-2.	1/6 (17)	20/47 (43)	bd	32/60 (53)	bd	46,9 (17–53)
	3.-4.	1/6 (17)	8/47 (17)	bd	11/60 (18)	bd	17,7 (17–18)
<b>Przewlekła GvHD</b>	ogółem	3/6 (50)	21/47 (45)	38/51 (75)	24/50 (48)	9/21 (43) <sup>a</sup>	54,3 (43–75)
	ograniczona	1/6 (17)	12/47 (26)	12/51 (24)	12/50 (24)	bd	24,0 (17–30)
	rozsiana	2/6 (33)	9/47 (19)	26/51 (51)	12/50 (24)	bd	31,8 (19–51)

a) w oznaczonych badaniach wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów po alloSCT, niezależnie od fazy CML oraz uprzedniego niepowodzenia/nietolerancji terapii TKI.

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

## 10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań pozwalających na ilościowe porównanie ponatynibu z komparatorami, a zidentyfikowane badania cechowały wysokim poziomem zróżnicowania w odniesieniu do takich zakresów jak populacja, metodyka oraz wiarygodność, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono wyłącznie porównanie jakościowe, polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników uzyskanych przez pacjentów w poszczególnych fazach choroby. Z uwagi na niepełne raportowanie AE w badaniach dla alloSCT, jak i różnice w profilu zdarzeń niepożądanych obserwowanych dla PONA i alloSCT w sposób opisowy podsumowano tylko zdarzenia najczęściej obserwowane.

### 10.1. Analiza skuteczności

#### 10.1.1. Faza przewlekła

Uzyskane wyniki skuteczności klinicznej wskazują, na wysoką skuteczność przeciwbiałaczkową PONA w populacji chorych leczonych uprzednio nieskutecznie za pomocą pozostałych leków z grupy TKI. W populacji łącznej, obejmującej zarówno chorych z obecnością mutacji T315I, jak i z opornością/nietolerancją innych leków z grupy TKI, terapia PONA pozwalała na uzyskanie:

- CHR odpowiednio u 94% chorych,
- MCyR odpowiednio u 56% chorych,
- MMR odpowiednio u 34% (Tabela 57).

Skuteczność PONA wykazano zarówno w podgrupie pacjentów z mutacją T315I oraz z opornością/nietolerancją innych leków z grupy TKI, w których poszczególne odpowiedzi uzyskało, odpowiednio:

- CHR odpowiednio u 95% oraz 91% chorych,
- MCyR odpowiednio u 70% oraz 51% chorych,
- MMR odpowiednio u 56% i 27% (Tabela 57).

AlloSCT w krótkim okresie wydaje się być opcją skuteczniejszą, gdyż u znacznej większości chorych pozwala na uzyskanie odpowiedzi CMR, przy czym należy podkreślić w dłuższej perspektywie u znacznego odsetka leczonych (26,4%) dochodzi do nawrotu choroby, co znacznie ogranicza skuteczność tej terapii (Tabela 57).

Dane dotyczące przeżycia posiadają szereg ograniczeń i nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o przewadze którejkolwiek interwencji (Tabela 58).



**Tabela 57.**  
Podsumowanie wyników dla odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CML-CP

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	PONA (N = 267)	AlloSCT (N = 22)
Hematologiczna	CHR	93,6%	ND
	MCyR	55,8%	ND
Cytogenetyczna	CCyR	46,1%	95,5% (94–100)
	PCyR	9,4%	ND
	MMR	34,1%	ND
Molekularna	CMR	ND	90,9% (88–100)
	x	Nawrót choroby	ND

Dla PONA przedstawiono wyłącznie wyniki badania PACE, dla komparatora średnią ważoną (zakres); a) wyniki dla N = 53.

**Tabela 58.**  
Podsumowanie wyników dla OS, PFS oraz EFS u pacjentów z CML-CP

Punkt końcowy	PONA (N = 267)	AlloSCT (N = 49)
OS	3-letni: 82%	2-letni: 59% <sup>a</sup> -72% <sup>b</sup> 8-letni: 100% <sup>c</sup>
PFS	3-letni: 61%	bd
EFS	bd	2-letni: 62% <sup>b</sup>

Dla PONA przedstawiono wyłącznie wyniki badania PACE a) wynik dla N = 33; b) wynik dla N = 16; c) dla wynik dla N = 17.

### 10.1.2. Faza akceleracji

U chorych w fazach zaawansowanych CML celem terapii jest uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, pozwalającej na wykonanie przeszczepu komórek hematopoetycznych. PONA pozwalał na uzyskanie odpowiedzi MaHR u 55% leczonych (u chorych z mutacją T315 – 56%, zaś u pacjentów z opornością /nietolerancją innych leków z grupy TKI u 57%).

**Tabela 59.**  
Podsumowanie wyników dla odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CML-AP

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	PONA (N = 83)
Hematologiczna	CHR	bd
	MaHR	55,4%
	MCyR	38,6%
Cytogenetyczna	CCyR	24,1%
	PCyR	14,5%
	MMR	15,7%

**Tabela 60.**  
Podsumowanie wyników dla OS, PFS oraz EFS u pacjentów z CML-AP

Punkt końcowy	PONA (N = 83)
OS	roczny: 84%
PFS	roczny: 55%
EFS	bd

### 10.1.3. Faza blastyczna

Stosowanie PONA skutkowało uzyskaniem MaHR u 31% pacjentów w fazie blastycznej CML. U chorych z mutacją T315I – 29%, natomiast w podgrupie chorych z opornością/nietolerancją innych leków z grupy TKI u 32 (Tabela 61).

Dane na temat przeżycia dostępne były wyłącznie dla PONA. Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo OS oraz PFS wynosiło odpowiednio 29% oraz 19% (Tabela 62).

**Tabela 61.**  
Podsumowanie wyników dla odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CML-BP

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	PONA (N = 62)
Hematologiczna	CHR	bd
	MaHR	30,6%
	MCyR	22,6%
Cytogenetyczna	CCyR	17,7%
	PCyR	4,8%
	Molekularna	MMR

**Tabela 62.**  
Podsumowanie wyników OS oraz PFS u pacjentów z CML-BP

Punkt końcowy	PONA (N = 94) <sup>a</sup>
OS	roczny: 29%
PFS	roczny: 19%

a) Wyniki łącznie dla pacjentów z CML-BP oraz ALL (Ph+)

## 10.2. Analiza bezpieczeństwa

W grupie osób leczonych **ponatynibem**, najczęściej obserwowanymi AE w stopniu  $\geq 3$ . były zdarzenia hematologiczne, do których należały trombocytopenia (31%), neutropenia (17%) czy anemia (9%). Spośród niehematologicznych AE o co najmniej 3. stopniu nasilenia mogących mieć związek z zastosowaną terapią najczęściej raportowano przypadki zapalenia trzustki (6%) i podwyższonego poziomu lipazy (11%) oraz bólu w jamie brzusznej (6%). Dodatkowo u 23% pacjentów wystąpiły

zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, w tym u 10% zdarzenia sercowo-naczyniowe, u 7% epizody związane z okluzją naczyń mózgowych oraz tętnic obwodowych a u 5% zdarzenia żyłne. Łącznie 15% pacjentów zaprzestało terapii ponatynibem z powodu wystąpienia AE.

AlloSCT to wysoce inwazyjna metoda terapii, która z uwagi na konieczność zastosowania intensywnej chemioterapii mieloablacyjnej oraz późniejszego leczenia immunosupresyjnego cechuje się szeregiem działań niepożądanych. Powikłaniem typowym u pacjentów poddanych alloSCT jest choroba GvHD występująca zarówno w postaci ostrej (62% leczonych), jak i przewlekłej (54% pacjentów po alloSCT).

## 11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 11.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTM [117] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz HTA [118] poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Agencję rejestrującą produkty lecznicze i leki w Wielkiej Brytanii (MHRA).

#### 11.1.1. Ponatynib

**URPL** wydał 27 listopada 2013 roku informację odnośnie stanowiska EMA i PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig®. W Informacji podano, że pacjenci oraz przedstawiciele zawodów medycznych mogą nadal stosować Iclusig® przy zachowaniu zwiększonej ostrożności i monitorowaniu pacjentów w celu wykrycia choroby zakrzepowo-zatorowej. [143] 3 listopada 2014 roku prezes URPL wydał informację o zaleceniu przez EMA wprowadzenia wyraźnych ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu preparatu Iclusig®, mających na celu wprowadzenie działań minimalizujących ryzyko powstawania zakrzepów. [144]

22 listopada 2013 roku **EMA** wydała uaktualnienie zaleceń stosowania produktu leczniczego Iclusig® w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów. Iclusig® nie powinien być stosowany u osób, które przebyły zawał mięśnia sercowego bądź udar mózgu, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii ponatynibem, należy ocenić czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni rozpocząć jego leczenie. W czasie terapii należy kontrolować nadciśnienie oraz monitorować oznaki niedrożności sercowo-naczyniowej i choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku wystąpienia oznak powyższych zdarzeń należy natychmiast odstawić ponatynib. [145]

24 października 2014 roku EMA opublikowała informację o zastrzeżeniu środków ostrożności dla preparatu Iclusig®, wynikających z ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej i niedrożności naczyń. Komunikat zawiera rekomendacje postępowania dla pracowników ochrony zdrowia takie jak:

- Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego powinny być monitorowane przed i w trakcie terapii ponatynibem;
- Leczenie preparatem Iclusig® należy przerwać w przypadku braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania;
- Modyfikacje dawki lub przerwanie leczenia powinny być rozważane w przypadku toksycznego działania leku;
- Istnieje podejrzenie, że ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zależne od dawki ponatynibu;
- Po zmniejszeniu dawki leku pacjent powinien być monitorowany pod kątem odpowiedzi na terapię.

Komunikat zawiera także informację o planowanych badaniach w celu wyznaczenia optymalnej dawki początkowej ponatynibu. [146]

W lipcu 2015 roku EMA wydała informację dotyczącą zaleceń wynikających z przeprowadzonych procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (tzw. procedura PSUR), według których należy zaktualizować ChPL produktu Iclusig® o dodatkowe ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia zamknięcia światła naczyń, nadciśnienia oraz hepatotoksyczności, a także dopisać do rozdziału dotyczącego rzadkich działań niepożądanych kryzę nadciśnieniową i niewydolność wątroby. [147]

Na swojej stronie internetowej, EMA zawarła także dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania ponatynibu w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Iclusig® związane są z możliwością wystąpienia: mielosupresji, niedrożności naczyń, zastoinowej niewydolności serca, zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy, zaburzeń czynności wątroby, krwotoków, wydłużenia odstępu QT. [78]

31 października 2013 roku **FDA** wydała komunikat, w którym nakazała producentowi ponatynibu wstrzymanie sprzedaży i działań marketingowych w związku z ryzykiem zagrażających życiu zakrzepów oraz zwężeń światła naczyń krwionośnych. Wydano następujące zalecenia dla pacjentów przyjmujących ponatynib:

- pacjenci niezyskujący odpowiedzi powinni niezwłocznie zaprzestać stosowania leku,
- pacjenci odpowiadający na leczenie oraz, u których korzyści ze stosowania ponatynibu przeważają nad potencjalnym ryzykiem, powinni kontynuować jego stosowanie po otrzymaniu specjalnego zezwolenia (*Single-Patient Investigational New Drug*).

Leczenie ponatynibem może być wdrożone u nowych pacjentów tylko w przypadkach, gdy alternatywne opcje nie są dostępne, lub gdy wszystkie alternatywne opcje leczenia nie spowodowały uzyskania odpowiedzi. [148]

FDA 20 grudnia 2013 roku wydała komunikat dotyczący stosowania ponatynibu. Komunikat informował o wymogu wprowadzenia środków bezpieczeństwa w związku z danymi postmarketingowymi, które

wykazały wystąpienie zdarzeń zakrzepowych żylnych i tętniczych u  $\geq 27\%$  pacjentów leczonych ponatynibem. Do zdarzeń tych należały: zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, udar mózgu, stenoza dużych naczyń tętniczych mózgu, ciężkie schorzenia naczyń obwodowych i potrzeba nagłej rewaskularyzacji. Do wymaganych środków bezpieczeństwa należały:

- ograniczenie wskazań dla ponatynibu do pacjentów z CML lub ALL(Ph+) oraz mutacją T315I oraz pacjentów z CML lub ALL(Ph+), dla których terapia żadnym innym dostępnym TKI nie jest wskazana,
- informacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w specjalnych środkach ostrożności i ostrzeżeniach (ang. *Warnings and Precautions*) w ulotce,
- informacja o niezidentyfikowaniu optymalnej dawki ponatynibu w ulotce,
- uzupełnienie ulotki o dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa,
- opracowanie i uprawomocnienie Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* – REMS),
- przeprowadzenie badań postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa ponatynibu.

FDA zezwoliła na wznowienie sprzedaży i działań marketingowych po wprowadzeniu wymaganych środków bezpieczeństwa. Ponadto, w komunikacie zawarto dodatkowe informacje dla pacjentów i opiekunów. Zalecają one natychmiastową interwencję lekarską w przypadku wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu oraz przedyskutowanie z lekarzem prowadzącym korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem ponatynibu. [149]

MHRA wydało w listopadzie 2014 roku komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zatorów naczyń krwionośnych u pacjentów leczonych ponatynibem. Ryzyko powyższych zdarzeń zależne jest od dawki produktu, jednakże obniżenie dawki może skutkować zmniejszoną skutecznością terapii. W związku z tym, zalecana dawka początkowa pozostaje niezmienną i wynosi 45 mg na dobę. W komunikacie zawarto ponadto zalecenie zaprzestania terapii ponatynibem, jeśli całkowita odpowiedź nie pojawiła się w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz zalecenie monitorowania nadciśnienia i oznak problemów z sercem w trakcie terapii. [150]

**Tabela 63.**  
Podsumowanie ostrzeżeń dotyczące bezpieczeństwa stosowania PONA wydane przez UPRL, EMA, FDA i MHRA

Ostrzeżenia	Ponatynib
<b>Zaburzenia serca</b>	
Zawał mięśnia sercowego/choroba niedokrwienności serca	✓(EMA, FDA)
Wydłużenie odstępu QT	✓(EMA)
Zastoinowa niewydolność serca	✓(EMA)
Dysfunkcja lewej komory	-
Zaburzenia rytmu/kolatanie serca	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Krwotok	✓(EMA)

Ostrzeżenia	Ponadto
Choroba zakrzepowo-zatorowa	✓(UPRL, EMA, FDA, MHRA)
Niedrożność naczyniowo-sercowa	✓(EMA)
Tętnicze nadciśnienie płucne	-
Nadciśnienie tętnicze	✓(EMA)
Stenoza dużych naczyń tętniczych mózgu	✓(FDA)
Zamknięcie naczyń	✓(EMA)
<b>Nieprawidłowości biochemiczne</b>	
Wzrost aktywności lipazy	✓(EMA)
Wzrost stężenia glukozy i lipidów we krwi	-
Zaburzenia czynności wątroby	✓(EMA)
<b>Inne</b>	
Mielosupresja	✓(EMA)
Retencja płynów/obrzęk	-
Interakcje z innymi lekami	-
Nagły zgon	✓(FDA)
Udar mózgu	✓(EMA, FDA)
Zespół rozpadu guza	-
Zapalenie trzustki	✓(EMA)
Toksyczność zarodkowo-płodowa	-
Hepatotoksyczność	✓(EMA)
<b>Zalecane zachowanie ostrożności</b>	
Zaburzenia czynności wątroby	✓(EMA)
Wpływ przyjmowanego pokarmu na lek	-
Całkowite wycięcie żołądka	-
Niski poziom wapnia i magnezu we krwi	-
<b>Zalecane monitorowanie</b>	
Nadciśnienie	✓(EMA, MHRA)
Choroba zakrzepowo-zatorowa	✓(UPRL, EMA)
Niedrożność naczyniowo-sercowa	✓(EMA)
Tętnicze nadciśnienie płucne	-

## 12. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jeden pełnotekstowy przegląd systematyczny dedykowany ocenie skuteczności klinicznej PONA (Lipton 2015). W opracowaniu tym porównano skuteczność PONA względem innych leków z grupy TKI w populacji docelowej, nie oceniano natomiast profilu bezpieczeństwa. Nie odnaleziono natomiast żadnych przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę komparatorów (alloSCT, hydroksymocznika) u pacjentów z CML u których występuje oporność lub nietolerancja leczenia innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Najważniejsze informacje dotyczące opracowania Lipton 2015 wraz z wnioskami wyciągniętymi przez autorów publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
**Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego**

Obszar	Opis
Publikacja	Lipton 2015 [151]
Populacja	Pacjenci z CML oraz ALL(Ph+) <sup>a</sup> oporni lub z brakiem tolerancji na leczenie 2. linii
Porównanie	ponatynib vs 2G TKI (bafetyrib, bozutynib, dazatynib, nilotynib)
Metodyka	<b>Poszukiwane badania:</b> RCT, badania jednoramienne, badania obserwacyjne z $\geq 10$ pacjentami w ramieniu <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Libraries / (2002–2012), abstrakty konferencyjne American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association / (2008–2012) <b>Analiza danych:</b> Ilościowa, jakościowa <b>Sponsor:</b> Ariad
Punkty końcowe	MCyR CCyR
Liczba badań włączonych	12 nRCT (586 pacjentów)
Wyniki	Prawdopodobieństwo osiągnięcia CCyR u pacjentów z CML-CP stosujących TKI II generacji wahało się w przedziale 22–26%, w porównaniu z 60% [CrI 95% 52; 68] u pacjentów stosujących ponatynib. Prawdopodobieństwo, że ponatynib zapewnia lepszą odpowiedź CCyR niż wszystkie pozostałe 2G TKI estymowano na poziomie 99%.  Prawdopodobieństwo osiągnięcia MCyR u pacjentów z CML-CP stosujących TKI II generacji wahało się w przedziale 29–50%, w porównaniu z 70% [95%CrI 62; 77] u pacjentów stosujących ponatynib. Prawdopodobieństwo, że ponatynib zapewnia lepszą odpowiedź MCyR niż wszystkie pozostałe 2G TKI estymowano na poziomie 97%.
Wnioski	Ponatynib w 3. linii leczenia jest skuteczniejszy w porównaniu z sekwencyjną terapią za pomocą TKI II generacji

a) Analizowano wyłącznie dane dla pacjentów z CML-CP. CrI95% - przedział wiarygodności (*Credible Interval*)



## 13. WNIOSKI

Wyniki dużego, przeprowadzonego w sposób prospektywny, badania PACE wskazują, że ponatynib jest lekiem o wysokiej aktywności przeciwbiałaczkowej u pacjentów z CML nieskutecznie leczonych za pomocą innych leków z grupy TKI. U chorych w fazie przewlekłej MCyR uzyskano u 56% chorych, w tym aż 46% chorych uzyskało CCyR. Odpowiedź MMR raportowano u 34% leczonych PONA, a głębszą odpowiedź molekularną, tj. MR4.0 oraz MR4.5 – u 21% oraz 15% pacjentów odpowiednio. Czas do uzyskania odpowiedzi był krótki, a ponadto uzyskana odpowiedź była długotrwała. Po 3 latach prawdopodobieństwo utrzymania MCyR szacowano na 83%. Najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z mutacją T315I, gdzie MCyR osiągnęło 70% pacjentów, w tym niemal u wszystkich (66%) była to odpowiedź całkowita. MMR osiągnęło natomiast 56% pacjentów z mutacją T315I.

Z kolei alloSCT pozwalał na uzyskanie remisji molekularnej u wysokiego odsetka chorych (91%), przy czym u 26% pacjentów stwierdzono nawrót choroby po wykonanym przeszczepie. Ponadto, alloSCT ze względu na konieczność stosowania chemioterapii mieloablacyjnej oraz leczenia immunosupresyjnego jest procedurą o bardzo niekorzystnym profilu bezpieczeństwa, przez co u ponad połowy chorych dochodzi do rozwoju GvHD.

U chorych w fazie akceleracji PONA pozwalał na poprawę hematologiczną u 55%. Czas do uzyskania odpowiedzi był krótki (mediana 3 tyg.). Odpowiedź MCyR uzyskało 39% leczonych i u zdecydowanej większości z nich (24%) była to odpowiedź całkowita. MMR osiągnęło 16% leczonych ponatynibem. Silniejszą odpowiedź przeciwbiałaczkową PONA wykazano w podgrupie chorych z obecnością mutacji T315I, gdzie MCyR uzyskało 56% leczonych (CCyR u 33%), natomiast MMR u 22% chorych.

W pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML pozwalał na poprawę hematologiczną u 31% chorych. Czas do uzyskania odpowiedzi MaHR był krótki z medianą wynoszącą 4,1 tyg., natomiast mediana czasu jej trwania wynosiła 5 mies. Odpowiedź MCyR odnotowano u 23% leczonych, w tym u zdecydowanej większości (5%) była to odpowiedź całkowita. W podgrupie chorych z mutacją T315I odsetek odpowiedzi był podobny jak w populacji ogólnej i wynosił 29% dla odpowiedzi MCyR oraz MaHR.

Ponadto PONA, w przeciwieństwie do leków dostępnych w Polsce, posiada potwierdzoną, wysoką skuteczność u pacjentów z obecnością mutacji T315I, warunkującą oporność na leczenie wszystkimi TKI I i II generacji dopuszczonymi do obrotu na terytorium UE.

Stosowanie PONA było związane z istotnym ryzykiem występowania okluzji naczyń krwionośnych, zaburzeń hematopoetycznych w stopniu ciężkim, zapalenia trzustki, podwyższonego poziomu lipazy oraz bólu w jamie brzusznej.

## 14. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji:

1. Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły serie przypadków lub inne jednoramienne próby kliniczne, co uniemożliwiało przeprowadzenie ilościowego porównania efektywności klinicznej PONA oraz komparatorów w sposób bezpośredni lub pośredni.
2. Większość dowodów naukowych dla alloSCT (czterech spośród pięciu badań) charakteryzowało się niską wiarygodnością ze względu na ich retrospektywny charakter obserwacji.
3. Nie odnaleziono żadnego badania oceniającego efektywność hydroksymocznika u pacjentów nieskutecznie leczonych za pomocą leków z grupy TKI.
4. Wyniki dla alloSCT charakteryzowały się wysokim stopniem niepewności i obciążone były dużym ryzykiem błędu losowego ze względu na niską liczebność włączonych prób klinicznych. Łącznie w badaniach dla alloSCT uczestniczyło 96 chorych w fazie przewlekłej.
5. Zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące alloSCT u pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2. linii leczenia TKI (Piekarska 2015). W badaniu tym, nie podano jednak osobnych dla fazy CP wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie ani też nie sprecyzowano jaką odpowiedź pacjenci mieli bezpośrednio przed przeszczepem, stąd uznano je za niewystarczające do oceny efektywności alloSCT. W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić również prace, w których  $\geq 2$  różnymi TKI leczona była większość pacjentów, niezależnie od tego czy podano powód zaprzestania tej terapii. Odsetek pacjentów po uprzedniej terapii za pomocą  $\geq 2$  leków tej grupy wynosił 50% w pracy Breccia 2010, 62% w pracy Jabbour 2011 oraz 72% w badaniu Nair 2015, przy czym w 2 pracach (Jabbour 2011, Nair 2015) nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych uprzednio leczonych za pomocą 2 TKI, przez co populacja łączna osób poddanych alloSCT była mniej obciążona niż w badaniach dotyczących poszczególnych opcji farmakologicznych.
6. W większości prac dotyczących alloSCT (Nicolini 2011, Jabbour 2011, Nair 2015) raportowano wyłącznie informacje na temat charakterystyki populacji łącznej, bez podawania szczegółowych danych dla chorych w poszczególnych fazach choroby.
7. W badaniach włączonych do analizy nie sprecyzowano po jakim czasie stosowania interwencji dokonano oceny wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi. Za wyjątkiem pierwszorzędnymi punktów końcowych badania PACE (tj. MCyR dla CML-CP i MaHR dla zaawansowanych faz choroby) raportowane informacje pozwalały wyłącznie na określenie mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach. Dodatkowym ograniczeniem badań Nicolini 2011, Jabbour 2011 oraz Nair 2015 jest brak informacji o długości okresu obserwacji w podziale na pacjentów w poszczególnych fazach choroby.
8. W niemal wszystkich badaniach dla alloSCT nie podano danych na temat kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Nicolini 2011, Jabbour 2011, Breccia 2010, Nair 2015).

9. W badaniach PACE oraz Cortes 2012 część wyników, jak np. działania niepożądane ogółem, OS oraz PFS dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej raportowano łącznie z wynikami chorych z ALL(Ph+).
10. Dowody dla alloSCT nie przedstawiały kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa, a zakres raportowania AE w ramach analiz bezpieczeństwa ograniczono w większości prac do śmiertelności związanej z przeszczepem oraz przypadków wystąpienia choroby GvHD. Co więcej, w przypadku trzech na pięć badań wyniki dla GvHD raportowano łącznie, niezależnie od fazy choroby, jak również poprzednio stosowanej terapii, co znacząco utrudniało interpretację uzyskanych wyników.
11. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących efektywności rzeczywistej ponatynibu.

## 15. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa ponatynibu u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Wprowadzenia do terapii CML inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) znacząco poprawiło rokowania pacjentów znajdujących się w fazie przewlekłej choroby. Przed wynalezieniem imatynibu – pierwszego leku z grupy TKI - mediana przeżycia pacjentów w fazie przewlekłej CML wynosiła 35–65 mies. [44], z kolei po wdrożeniu imatynibu, u pacjentów bez oporności pozwala na wydłużenie przeżycia do wartości zbliżonych do populacji ogólnej. [47] Istotne ograniczenie terapii TKI stanowi oporność na leczenie, która rocznie rozwija się u 4% pacjentów stosujących imatynib w fazie CP. W przypadku stwierdzenia oporności na imatynib, zgodnie z wytycznymi stosowane są inhibitory II generacji (tj. dazatynib, nilotynib, bozotynib), których zastosowanie u części pacjentów skutkuje powstaniem nowych mutacji domeny BCR-ABL odpowiedzialnych za nieskuteczność również tych leków. Opcje terapeutyczne u chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  linii leczenia są mocno ograniczone. Pacjentom po niepowodzeniu 2. linii leczenia pozostaje terapia niestosowanym do tej pory lekiem z grupy TKI lub wykonanie allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek krwiotwórczych, natomiast w przypadku chorych nieskutecznie leczonych (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) za pomocą 3 leków a także pacjentów z mutacją T315I, jedyną opcją jest przeszczep. [42, 45, 68]

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [117] oraz z minimalnymi wymaganiami MZ [118]. Komparatorami dla ponatynibu u osób w fazie CML-CP jest allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych, będący opcją dla pacjentów z opornością/nietolerancją i/lub obecnością przeciwwskazań do stosowania DAZA/NILO, jak również dla chorych z obecnością mutacji T315I, dla których aktualnie nie jest dostępne żadne skuteczne leczenie farmakologiczne. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku progresji CML do faz zaawansowanych lub diagnozy choroby w fazie AP lub BP, należy dążyć do przeprowadzenia alloSCT u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do zabiegu ze względu na wiek oraz ogólny stan zdrowia, zaś celem farmakoterapii, w tym terapii z wykorzystaniem PONA, jest przygotowanie pacjenta do zabiegu poprzez uzyskanie remisji hematologicznej. [42, 45, 68] W fazach zaawansowanych CML alloSCT nie jest więc opcją konkurencyjną dla farmakoterapii, a tym samym nie stanowi komparatora dla PONA. U pacjentów z niepowodzeniem TKI, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu lub, u których alloSCT nie może być wykonany z powodu braku zgodnego dawcy w praktyce najczęściej stosuje się hydroksymocznik jako leczenie podtrzymujące (BSC), które również uwzględniono jako komparator w niniejszej analizie.

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej zidentyfikowano 7 prac dotyczących terapii pacjentów z CML z nieskutecznością lub nietolerancją wcześniej stosowanych TKI. W dwóch badaniach oceniano terapię ponatynibem, natomiast 5 badań dotyczyło pacjentów poddanych alloSCT. Ogółem w analizie uwzględniono 553 pacjentów z czego 467 (84%) otrzymała ponatynib, a 86 alloSCT (16%).

Wiarygodność metodologiczna odnalezionych badań była niska, zaś głównym ograniczeniem wszystkich odnalezionych publikacji był brak grupy kontrolnej. Najwyższą wiarygodnością charakteryzowała się praca PACE (badanie II fazy), będąca podstawowym źródłem informacji klinicznych dla ponatynibu. W badaniu tym zrekrutowano największą liczbę pacjentów (N = 449 pacjentów, w tym 417 z CML) spośród odnalezionych prac, zaś analizę wyników zaprojektowano i przeprowadzono w sposób prospektywny. Ponadto, w badaniu PACE precyzyjnie określono i w sposób przejrzysty przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, definicje I-rzędowych punktów końcowych wraz z informacją odnośnie czasu, po którym dokonywano ich oceny, oraz szczegółową charakterystykę chorych w poszczególnych fazach CML. Drugie z badań dla ponatynibu (Cortes 2012) również charakteryzowało się prospektywnym kierunkiem obserwacji i stosunkowo wysoką wiarygodnością w porównaniu z innymi odnalezionymi pracami. W pracy tej, stanowiącej badanie I fazy, podstawowym celem było określenie optymalnego dawkowania ponatynibu, stąd pacjenci stosowali różne dawki początkowe leku (od 2 do 60 mg/dobę). Dlatego też wyniki tego badania traktowano jako uzupełnienie, zaś wnioski na temat efektywności klinicznej ponatynibu formułowane były wyłącznie w oparciu o rezultaty badania PACE.

Wszystkie odnalezione badania dla alloSCT stanowiły niewielkie liczebnie próby (zakres 6 do 33 pacjentów w fazie CP), z których w 4 analiza przeprowadzona została w sposób retrospektywny, a tylko w jednej pracy (Piekarska 2015) wyniki oceniano w sposób prospektywny. W jednej z prac (Nicolini 2011) opisano wyłącznie chorych z obecnością mutacji T315I, w kolejnych czterech populację docelową stanowili pacjenci po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem TKI, przy czym tylko w dwóch z nich zastosowano ograniczenia odnośnie liczby wcześniejszych ( $\geq 2$ ), nieskutecznych terapii TKI (Breccia 2010, Piekarska 2015). Z uwagi na fakt że obydwie prace były niewielkie liczebnie (łącznie 20 pacjentów w fazie przewlekłej), a przedstawione w nich wyniki nie pozwalały na pełną ocenę efektywności klinicznej alloSCT, zdecydowano się opisać również badania, w których zastosowano kryteria zbliżone do populacji docelowej w niniejszej analizie, tj. niepowodzenie  $\geq 2$  TKI (72% pacjentów z badania Nair 2015, 62% chorych z pracy Jabbour 2011). Istotnym ograniczeniem wspomnianych powyżej prac Nair 2015 oraz Jabbour 2011 stanowił sposób raportowania danych niepozwalający na wyodrębnienie wyników odnoszących się wyłącznie do podgrupy chorych z CP uprzednio leczonych nieskutecznie za pomocą  $\geq 2$  TKI. W czterech badaniach (Jabbour 2011, Nicolini 2011, Nair 2015, Piekarska 2015) ograniczeniem był również brak szczególnych danych na temat charakterystyk wyjściowych pacjentów w populacji docelowej.

Nie odnaleziono żadnych dowodów klinicznych dotyczących stosowania hydroksymocznika po niepowodzeniu/nietolerancji wcześniejszych terapii, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Dane dotyczące zastosowania tego leku u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML (a zatem w populacji zdecydowanie mniej obciążonej) w fazie przewlekłej pokazują, że zastosowanie hydroksymocznika pozwala na uzyskanie MCyR zaledwie u 2% leczonych, a mediana przeżycia całkowitego wynosi 56 miesięcy. [152]

Kryteria wykluczenia z niniejszej analizy obejmowały prace opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Łącznie zidentyfikowano 3 takie prace dla ponatynibu po niepowodzeniu/nietolerancji dazatynibu i/lub nilotynibu (Jeyakumar 2013, Kyo 2014, Jain 2013). Jeyakumar i wsp. opisał wyniki 49 pacjentów leczonych ponatynibem w ramach *expanded access program*, tj. przed rejestracją leku, ale poza badaniami klinicznymi, zaś Kyo i wsp. ocenili ponatynib w populacji japońskiej, z kolei w publikacji Jain 2013 przedstawiono wyniki pacjentów leczonych ponatynibem w ramach badań klinicznych w ośrodku McAnderson Center, stąd nie można wykluczyć, że przynajmniej w części, są to pacjenci biorący udział w badaniach PACE oraz Cortes 2012. Wyniki wspomnianych prac (przedstawione w Aneksie) były zbieżne z rezultatami badania PACE oraz Cortes 2012 i wskazywały na wysoką aktywność przeciwbiałaczkową ponatynibu.

W celu zapewnienia reprezentacyjności wyników kryteria wykluczenia z niniejszej analizy obejmowały również niewielkie liczebnie badania, w których łącznie oceniano mniej niż 10 pacjentów. Jednakże ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych dotyczących 3. linii terapii TKI oraz alloSCT po niepowodzeniu TKI do niniejszej analizy włączano również prace oceniające poniżej 10 chorych w poszczególnych fazach choroby pod warunkiem, iż ogólna liczba uczestników wynosiła  $\geq 10$  chorych. Skutkiem tego uwzględniono również dotyczące 6 chorych w CP1 w publikacji Breccia 2010. Przy tak niewielkich liczebnie próbach uzyskane wyniki obarczone są wysokim ryzykiem błędu losowego, co znacząco ogranicza ich wiarygodność i przydatność w ocenie efektywności klinicznej.

Populację badania PACE stanowili w przeważającej większości pacjenci wysoko obciążeni chorobą, z których 57% osób przyjmowało uprzednio  $\geq 3$  leki z grupy TKI. Pomimo tego stosowanie leku pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u znaczącego odsetka chorych. MCyR uzyskało 56% chorych w fazie przewlekłej, zaś MaHR 55% w fazie AP oraz 31% w fazie BP. Odpowiedź na leczenie ponatynibem pojawiała się w krótkim czasie (mediana czasu do uzyskania MCyR w CP wynosiła 2,8 mies.) i charakteryzowała się wysoką stabilnością – po 3 latach 83% spośród pacjentów z odpowiedzią nadal pozostawała w MCyR. [130, 132] W badaniu PACE u 106 pacjentów (25%) stwierdzono obecność mutacji T315I skutkującej całkowitą opornością nie tylko na imatynib, ale również na inhibitory II generacji (dazatynib, nilotynib oraz bozutylinb). [1, 41] Aktualnie, żadna z dostępnych w Polsce form farmakoterapii nie pozwala na skuteczne leczenie chorych z mutacją T315I. Z kolei wyniki badania PACE wskazują, iż PONA posiada szczególnie wysoki potencjał przeciwnowotworowy u chorych obarczonych mutacją T315I pozwalając na uzyskanie odpowiedzi CCyR oraz MMR u większości z nich (odpowiednio 66% oraz 56%). Pomimo numerycznie wyższego prawdopodobieństwa uzyskania poprawy u chorych z mutacją T315I niż w pozostałych podgrupach pacjentów wyniki przeprowadzonej *post hoc* analizy wieloczynnikowej wykazały, że mutacja T315I nie stanowiła istotnego, niezależnego czynnika prognostycznego uzyskania odpowiedzi na leczenie ( $p > 0,2$ ). Prawdopodobieństwo poprawy klinicznej zwiększały natomiast wyższa dawka leku ( $p < 0,0001$ ) oraz młodszy wiek chorego ( $p = 0,046$ ). [142] W badaniu PACE po medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,4 mies. obecność mutacji domeny BCR-ABL stwierdzono u 61% chorych

w fazie przewlekłej. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano występowania mutacji skutkującej pierwotną lub wtórną opornością na ponatynib. [153]

W badaniu PACE, jako jedynym z włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono szczegółową ocenę profilu bezpieczeństwa w podziale na poszczególne fazy choroby oraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Spośród zdarzeń w stopniu  $\geq 3$ . najczęściej obserwowano zdarzenia hematologiczne: trombocytopenię (39%), neutropenię (19%) czy anemię (13%), a także zdarzenia niehematologiczne wśród których najczęściej raportowano: podwyższony poziom lipazy (11%), ból w jamie brzusznej (6%), czy zapalenie trzustki (6%). Istotnym ryzykiem związanym z terapią ponatynibem jest również niebezpieczeństwo wystąpienia okluzji naczyń krwionośnych. Przypadki wystąpienia epizodów zatorowo-zakrzepowych obserwowano u 23% pacjentów z badania PACE (w tym u 16% miały one charakter ciężki). Zdarzenia związane z niedrożnością naczyń obserwowano zarówno u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i bez takich czynników, w tym również u chorych <50 r.ż. aczkolwiek częściej obserwowano je u pacjentów starszych, z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakrzepów EMA wydała uaktualnienie zaleceń stosowania ponatynibu. Zgodnie z tymi zaleceniami lek ten nie powinien być stosowany u osób, które przebyły zawał mięśnia sercowego bądź udar mózgu, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii ponatynibem, należy ocenić czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni rozpocząć jego leczenie. W czasie terapii konieczne jest kontrolowanie nadciśnienia oraz monitorowanie oznak niedrożności sercowo-naczyniowej i choroby zakrzepowo-zatorowej, a w przypadku ich wystąpienia konieczne jest natychmiastowe odstawienie ponatynibu. [145] Obserwowane w badaniu PACE przypadki okluzji naczyń stały się również przyczyną przedwczesnego zakończenia randomizowanego badania III fazy EPIC, ukierunkowanego na porównanie ponatynibu z imatynibem u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML. [154] Mechanizm w jaki ponatynib może przyczyniać się do wystąpienia niedrożności naczyń nie został jak dotąd poznany. [155] Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń jest zależne od dawki leku. [78] Podobnie, zależne od dawki wydaje się być również ryzyko występowania innych AE, w szczególności zapalenia trzustki oraz wysypki. [156] Stąd też w październiku 2013 r. wprowadzono zalecenia dotyczące redukcji dawki u pacjentów pozostających w badaniu PACE. Dawkę leku zmniejszono do 15 mg (pacjenci w CP, którzy uzyskali MCyR) lub 30 mg (brak MCyR, AP oraz BP). [141] Niemniej jednak kandydaci do terapii ponatynibem winni być jednakże ściśle monitorowani pod kątem czynników ryzyka okluzji naczyń, zarówno przed włączeniem do programu lekowego, jak i w czasie jego trwania.

Aktualnie skuteczność oraz profil bezpieczeństwa ponatynibu (szczególnie w odniesieniu do zdarzeń okluzyjnych) w niższych dawkach oceniany jest w ramach badania OPTIC, w którym pacjenci z CML w fazie przewlekłej po niepowodzeniu 2 TKI są losowo przydzielani do jednej z trzech dawek ponatynibu (15 mg, 30 mg i 45 mg). Pierwsze, wstępne wyniki badania OPTIC spodziewane są na koniec 2016 r. [157]



Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny dedykowany porównawczej ocenie skuteczności leczenia TKI w terapii 3. linii CML. W opracowaniu Lipton 2015 [151] uwzględniono wyniki 12 badań jednoramiennych ( $\geq 10$  pacjentów), w których chorych w fazie przewlekłej leczono za pomocą ponatynibu lub TKI II generacji (batafinib, bozutynib, dazatynib, nilotynib). W przeciwieństwie do niniejszej analizy uwzględniono również prace, w których nie podano osobnych wyników dla poszczególnych TKI. Prawdopodobieństwo uzyskania CCyR w przypadku terapii ponatynibem wynosiło 60% [CrI 95% 52; 68] i było ponad 2-krotnie wyższe niż w przypadku TKI II generacji, dla których wahało się ono pomiędzy 22-26% (dla DAZA: 24% [CrI 95% 9; 45]; dla NILO: 26 [CrI 95% 21; 32]). Ponatynib okazał się lepszy od komparatorów również w odniesieniu do MCyR (odpowiednio: 70% [95%CrI 62; 77] vs 29-50%). Prawdopodobieństwo, najwyższej skuteczności ponatynibu w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej wynosiło 99% dla CCyR oraz 97% dla MCyR. Zdaniem autorów opracowania Lipton 2015 uzyskane wyniki wskazują na przewagę zastosowania w 3. linii ponatynibu nad terapią sekwencyjną za pomocą kolejnego TKI II generacji. [151]

Z uwagi na charakter dostępnych danych dotyczących leczenia CML w  $\geq 3$ . linii terapii (wyłącznie serie przypadków i inne badania nieporównawcze) siłę wszystkich przedstawionych dowodów naukowych według skali GRADE, zgodnie z wytycznymi Cochrane [158] ocenić należy jako niską (wyniki badania PACE) lub bardzo niską (wyniki wszystkich pozostałych badań włączone do analizy). Należy jednak wziąć pod uwagę, że ponatynib, podobnie jak i inne leki z grupy TKI, uzyskały status leków sierocych [10, 80–82], tzn. są przeznaczone do leczenia ultrazadkich schorzeń, w przypadku których przeprowadzenie wiarygodnych badań porównawczych na odpowiednio dużej liczbie pacjentów jest bardzo trudne, a w niektórych przypadkach, tak jak populacja zawężona dodatkowo do 4. linii leczenia, może być nawet niemożliwe. Przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej, bardziej niż efektywność kliniczna czy kosztowa, winna mieć znaczenie możliwość zapewnienia skutecznej terapii grupie pacjentów, dla których nie istnieją żadne opcje leczenia lub istniejące interwencje nie pozwalają na uzyskanie akceptowalnych efektów.

Dotychczas wszystkie agencje HTA oceniające zasadność finansowania ponatynibu, w tym SMC, HAS, TLV, AWMSG, PBAC oraz CADTH, wydały pozytywne rekomendacje dla refundacji tej terapii. [86–91] Z kolei NICE z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej zaniechał przeprowadzania oceny efektywności klinicznej i kosztowej ponatynibu. [92] Pomimo braku formalnej oceny lek jest refundowany również w Wielkiej Brytanii, jednakże tylko w przypadku pacjentów z obecnością mutacji T315I. [159] We wszystkich pozostałych krajach, w których ponatynib został objęty refundacją ze środków publicznych lek ten jest finansowany z budżetu w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych bez żadnych dodatkowych ograniczeń.

Podsumowując, na podstawie przedstawionych dowodów ponatynib stosowany u chorych po niepowodzeniu leków z grupy TKI charakteryzuje się wysoką aktywnością przeciwbiałaczkową pozwalając na uzyskanie MCyR u 56% chorych, z czego aż 46% chorych uzyskało CCyR. Odpowiedź MMR raportowano u 34% leczonych PONA. Z kolei alloSCT stanowi obecnie jedyną interwencję, która daje szanse na całkowite wyleczenie, a w badaniach klinicznych pozwala na uzyskanie odpowiedzi



CMR u 91% chorych, jednakże u 26% pacjentów stwierdzono nawrót choroby po wykonanym przeszczepie, co znacznie ogranicza skuteczność tej terapii. Ponadto, alloSCT ze względu na konieczność stosowania chemioterapii mieloablacyjnej oraz leczenia immunosupresyjnego jest procedurą o bardzo niekorzystnym profilu bezpieczeństwa, przez co u ponad połowy chorych dochodzi do rozwoju GvHD, obserwowane są również poważne powikłania odległe (bezpłodność, niewydolności tarczycy, zaćmy, wtórnych chorób nowotworowych [68]). Z uwagi na niską wiarygodność dostępnych dowodów naukowych, przedstawione wyniki, w szczególności te odnoszące się do alloSCT, interpretować należy z dużą ostrożnością.

Należy podkreślić, iż aktualnie w Polsce część pacjentów z opornością, nietolerancją TKI całkowicie pozbawiona jest możliwości skutecznego leczenia, przez co objęcie preparatu Iclusig® finansowaniem ze środków publicznych stanowi jedyną szansę na zatrzymanie postępu choroby i utrzymanie ich przy życiu.

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. (2010) Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. *Hematologia* 1(3):195–218.
2. Rohrbacher M, Hasford J. (2009) Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol* 22(3):295–302.
3. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, Costeas P, Mayer J, Indrak K, Everaus H, Koskenvesa P, Guilhot J, Schubert-Fritschle G, Castagnetti F, Di Raimondo F, i in. (2015) The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*.
4. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>. (25.5.2015).
5. GUS. (2014) Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ora-z-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-2014-r-6,12.html> (26.5.2015).
6. Prejzner W., Zaucha J., Homenda W., Hellmann A. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993-2002. *2004* 1(8):8–14.
7. Didkowska J., Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku – chorobowość 5-letnia. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 61(4):332–335.
8. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku*. Warszawa 2014.
9. NEW European Cancer Observatory. Dostęp: <http://eco.iarc.fr/>.
10. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation B enzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl -N-[4-[(4-methyl-piperaziny)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl] for the treatment of chronic myeloid leukaemia. EMA/COMP/804530/2009 Rev.2. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/03/WC500075158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075158.pdf).
11. Sacha T. (2013) IMATINIB IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: AN OVERVIEW. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 6(1):2014007.
12. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Müller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA, IRIS Investigators. (2009) Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 23(6):1054–1061.
13. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim D-W, Shou Y, Gallagher NJ, i in. (2011) Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 117(4):1141–1145.
14. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brümmendorf TH, Kantarjian HM, Hochhaus A, Rousset P, Mohamed H, Healey D, Cunningham M, Saglio G. (2014) Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 123(15):2317–2324.
15. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkopppele GJ, Blakesley R, Shou Y, Gallagher NJ, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM. (2012) Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 26(6):1189–1194.
16. Kantarjian H, Cortes J, Kim D-W, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, Müller MC, Radich JP, Khoury HJ, Khoroshko N, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Tallman MS. (2009) Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 113(25):6322–6329.
17. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, Erben P, Cortes J, Paquette R, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Dombret H. (2010) Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: Efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 116(16):3852–3861.
18. Ursan I, Jiang R, Pickard E, Lee T, Ng D, Pickard A. (2015) Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm* 21(2):114–122.
19. Bagadi S, Saikia T, Pany A, Das B. (2011) Analysis of ABL kinase domain mutations conferring resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia cases from Indi. *Clinical Laboratory* 57.:
20. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, Herrmann R, Lynch KP, Hughes TP. (2002) High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in

- patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 99(9):3472–3475.
21. CELIK S, AKCORA D, OZKAN T, VAROL N, AYDOS S, SUNGUROGLU A. (2015) Methylation analysis of the DAPK1 gene in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients. *Oncol Lett* 9(1):399–404.
  22. Chahardouli B, Zaker F, Mousavi SA, Kazemi A, Ostadali M, Nadali F, Rostami S, Alimoghaddam K, Ghavamzade A. (2013) Evaluation of T315I mutation frequency in chronic myeloid leukemia patients after imatinib resistance. *Hematology* 18(3):158–162.
  23. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, Garcia-Manero G, Giles F, Breeden M, Reeves N, Wierda WG, Jones D. (2007) Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 110(12):4005–4011.
  24. Elias MH, Baba AA, Azlan H, Rosline H, Sim GA, Padmini M, Fadilah SAW, Ankathil R. (2014) BCR-ABL kinase domain mutations, including 2 novel mutations in imatinib resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients—Frequency and clinical outcome. *Leukemia Research* 38(4):454–459.
  25. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, Kim D-W, Etienne G, Rosti G, De Souza C, Kurokawa M, Kalaycio ME, Hoenekopp A, Fan X, Shou Y, Kantarjian HM, Hughes TP. (2013) Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 121(18):3703–3708.
  26. Hughes TP, Saglio G, Quintás-Cardama A, Mauro MJ, Kim D-W, Lipton JH, Bradley-Garelik MB, Ukropec J, Hochhaus A. (2015) BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia* 29(9):1832–1838.
  27. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian HM, Giralto S, Jones D, Jones R, Giles F, Andersson BS, Champlin R, de Lima M. (2006) Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after Bcr-Abl kinase mutation-related imatinib failure. *Blood* 108(4):1421–1423.
  28. Kagita S, Uppalapati S, Jiwatani S, Linga VG, Gundeti S, Nagesh N, Digumarti R. (2014) Incidence of Bcr-Abl kinase domain mutations in imatinib refractory chronic myeloid leukemia patients from South India. *Tumour Biol.* 35(7):7187–7193.
  29. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Ipiña JJK, Kim D-W, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, i in. (2012) Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 119(5):1123–1129.
  30. Lewandowski K, Warzocha K, Hellmann A, Skotnicki A, Prejzner W, Foryciarz K, Sacha T, Gniot M, Majewski M, Solarska I, Nowak G, Wasag B, Kobelski M, Scibiorski C, Siemiatkowski M, i in. (2009) Frequency of BCR-ABL gene mutations in Polish patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib: a final report of the MAPTEST study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 119(12):789–794.
  31. Malcikova J, Razga F, Jurcek T, Dvorakova D, Zackova D, Toskova M, Sebejova L, Smardova J, Oltova A, Vankova G, Jurackova L, Trbusek M, Pospisilova S, Mayer J, Racil Z. (2013) The BCR-ABL1 T315I mutation and additional genomic aberrations are dominant genetic lesions associated with disease progression in patients with chronic myelogenous leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leuk. Lymphoma* 54(9):2083–2087.
  32. Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, i in. (2011) BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk. Res.* 35(5):598–603.
  33. Qin Y, Chen S, Jiang B, Jiang Q, Jiang H, Li J, Li L, Lai Y, Liu Y, Huang X. (2011) Characteristics of BCR-ABL kinase domain point mutations in Chinese imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients. *Ann. Hematol.* 90(1):47–52.
  34. Shen H, He J, Qiu Q, Cen J, Pan J, Yao L, Ding Z, Chen Y, Chen Z. (2013) [The different characteristics of ABL kinase domain mutation in the Chinese Han nationality imatinib resistant Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia and chronic myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 34(1):21–25.
  35. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, Iacobucci I, Amabile M, Abruzzese E, Orlandi E, Radaelli F, Ciccone F, Tiribelli M, di Lorenzo R, Caracciolo C, i in. (2006) Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 12(24):7374–7379.
  36. Willis SG, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D, Stoffregen EP, McWeeney S, Kovacs I, Park B, Druker BJ, Deininger MW. (2005) High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood* 106(6):2128–2137.
  37. Björk J, Albin M, Welinder H, Tinnerberg H, Mauritzson N, Kauppinen T, Strömberg U, Johansson B, Billström R, Mikoczy Z, Ahlgren T, Nilsson PG, Mitelman F, Hagmar L. (2001) Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med* 58(11):722–727.

38. Kasmani R, Othieno-Abinya NA, Singh Riyat M t., Kiarie GW, Wanzala P. (2014) Environmental and occupational factors associated with chronic myeloid leukemia: a case-control study. *Journal African du Cancer / African Journal of Cancer* 6(4):194–201.
39. Sawyers CL. (1999) Chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 340(17):1330–1340.
40. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. (2012) Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 23 Suppl 7:vii72–77.
41. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby CR, Chen Z-S. (2010) BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk. Res.* 34(10):1255–1268.
42. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim D-W, Larson RA, i in. (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122(6):872–884.
43. Milojkovic D, Apperley J. (2009) Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 15(24):7519–7527.
44. Cortes J. (2004) Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 18(3):569–584, viii.
45. Lewandowski K. (2013) Wytuczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Przewlekła białaczka szpikowa. VM Media Sp z o.o. VM group sp. k. Dostęp: [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_przewlekla.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_przewlekla.pdf).
46. Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. (2007) Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *Ulster Med J* 76(1):8–17.
47. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, Borthakur G, Pemmaraju N, Daver N, Jain P, Pierce S, Kantarjian H, Cortes JE. (2015) Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *The Lancet Haematology* 2(5):e186–e193.
48. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, i in. (2009) Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 27(35):6041–6051.
49. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. (2015) Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15(6):323–334.
50. O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, Curtin P, DeAngelo DJ, Deininger M, Devine S, Fathi AT, Gotlib J, Jagasia M, Kropf P, Moore JO, i in. (2014) Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 12(11):1590–1610.
51. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F. (1984) Prognostic discrimination in „good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 63(4):789–799.
52. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. (1998) A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 90(11):850–858.
53. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pffirmann M, Hehlmann R. (2011) Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 118(3):686–692.
54. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MWN, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, i in. (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 355(23):2408–2417.
55. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, Szydlo R, Olavarria E, Kaeda J, Goldman JM, Marin D. (2008) Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J. Clin. Oncol.* 26(20):3358–3363.
56. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. (1995) Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann. Intern. Med.* 122(4):254–261.
57. Rajappa S, Varadpande L, Paul T, Jacob R, Digumarti R. (2008) Imatinib mesylate in early chronic phase chronic myeloid leukemia: Experience from a developing country. *Leukemia & Lymphoma* 49(3):554–558.

58. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, O'Brien S, So C, Massimini G, Guilhot F. (2006) Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 108(5):1478–1484.
59. Brummendorf T., Kantarjian H., Gambacorti-Passerini C., Guilhot F., Akard L., Doshi V., Lipton J., Pavlov D., Gogat K., Duville L., Shapiro M., Cortes J. Assessment of Early Molecular Response As a Predictor of Long-Term Clinical Outcomes in the Phase 3 BELA Study. (2012.):
60. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, Clark RE, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Pavlu J, Paliompeis C, Reid A, Rezvani K, Goldman JM, i in. (2012) Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J. Clin. Oncol.* 30(3):232–238.
61. Saglio G, Kantarjian H, Shah N, Jabbour E. Early Response (Molecular and Cytogenetic) and Long-Term Outcomes in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Exploratory Analysis of DASISION 3-Year Data. *54th ASH Annual Meeting and Exposition; 2012; Atlanta.* .
62. Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, Arthur C, Browett P, Schwarzer AP, Ma D, Seymour JF, Bradstock K, Joske D, Lynch K, Gathmann I, i in. (2003) Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia* 17(12):2401–2409.
63. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Feroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Rudoltz MS, Mone M, Wehrle E, Modur V, Goldman JM, i in. (2010) Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 116(19):3758–3765.
64. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, Schnittger S, Haferlach C, Göhring G, Proetel U, Kolb H-J, Krause SW, Hofmann W-K, Schubert J, Einsele H, i in. (2012) Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 26(9):2096–2102.
65. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Feroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Rudoltz MS, Mone M, Wehrle E, Modur V, Goldman JM, i in. (2010) Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 116(19):3758–3765.
66. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, Schnittger S, Haferlach C, Göhring G, Proetel U, Kolb H-J, Krause SW, Hofmann W-K, Schubert J, Einsele H, i in. (2012) Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 26(9):2096–2102.
67. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D, Kornblau S, O'Brien S, Cortes J. (2009) Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 113(25):6315–6321.
68. (2013) Wytyczne PALG. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Haematologica Polonica* Dostęp: [http://ac.els-cdn.com/S0001581413000777/1-s2.0-S0001581413000777-main.pdf?\\_tid=62b2df5e-d6db-11e4-9a40-00000aacb35f&acdnat=1427720027\\_1bbc4624c9e1c9290ef2b2e64605f616](http://ac.els-cdn.com/S0001581413000777/1-s2.0-S0001581413000777-main.pdf?_tid=62b2df5e-d6db-11e4-9a40-00000aacb35f&acdnat=1427720027_1bbc4624c9e1c9290ef2b2e64605f616).
69. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, Group on behalf of the EGW. (2012) Wytyczne ESMO. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(suppl 7):vii72–vii77.
70. (2003) Wytyczne NICE. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia (TAG 70). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta70/resources/guidance-guidance-on-the-use-of-imatinib-for-chronic-myeloid-leukaemia-pdf>.
71. (2012) Wytyczne NICE. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (TAG 251). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta251/resources/guidance-dasatinib-nilotinib-and-standarddose-imatinib-for-the-firstline-treatment-of-chronic-myeloid-leukaemia-part-review-of-technology-appraisal-guidance-70-pdf>.
72. (2012) Wytyczne NICE. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance (TAG 241). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta241/resources/guidance-dasatinib-highdose-imatinib-and-nilotinib-for-the-treatment-of-imatinibresistant-chronic-myeloid-leukaemia-cml-part-review-of-nice-technology-appraisal-guidance-70-and-dasatinib-and-nilotinib-for-peo-pdf>.
73. (2012) Wytyczne AHS. Management of Chronic Myeloid Leukemia. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe001-cml.pdf>.
74. Charakterystyka produktu leczniczego. GLIVEC (imatynib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf).



75. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tassigna. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf).
76. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Sprycel. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf).
77. Charakterystyka produktu leczniczego. Bosulif (bozutynib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf).
78. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ponatinib. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002695/WC500145646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf).
79. Withdrawal assessment report for Tekinex. Procedure no. EMEA/H/C/001244. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2011/03/WC500103707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500103707.pdf).
80. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. (2010) Public summary of opinion for orphan designation of bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia. EMA/COMP/327056/2010 Rev.2. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/08/WC500095733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095733.pdf).
81. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. (2007) Public summary of opinion for orphan designation of dasatinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia. EMEA/COMP/386800/2005 Rev.1. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006106.pdf).
82. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. (2015) Public summary of opinion for orphan designation of nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia. EMA/COMP/137639/2006 Rev.2. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006247.pdf).
83. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. (2015) Public summary of opinion for orphan designation of imatinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia. EMA/COMP/10370/2003 Rev.5. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006437.pdf).
84. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. Kraków/Warszawa 2009.
85. Bochenek T. (2013) Leki sierocze stosowane w chorobach rzadkich – wyzwanie dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej. *Nowiny Lekarskie* 82(4):338–342.
86. (2015) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ponatinib\\_\\_Iclusig\\_\\_FINAL\\_March\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ponatinib__Iclusig__FINAL_March_2015_for_website.pdf).
87. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: [has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13118\\_ICLUSIG\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13118.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf).
88. (2015) Rekomendacja TLV w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2015/bes150327-iclusig.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/bes150327-iclusig.pdf).
89. (2014) Rekomendacja AWMSG w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib). Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1163>.
90. (2015) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-07/web-outcomes-july-2015-positive-recommendations.pdf>.
91. (2015) Wstępna rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ponatinib\\_iclusig\\_cml\\_all\\_in\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml_all_in_rec.pdf).
92. NICE. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia. Consultation on Batch 33 draft remits and draft scopes and summary of comments and discussions at scoping workshops. Item 5. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Block-scoping-reports/Batch-33-block-scoping-report.pdf>.
93. (2002) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Glivec (imatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021108.pdf>.
94. (2003) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Glivec (imatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-06/positive-recommendations>.
95. (2006) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Glivec (imatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-11/2006-11-pbac-outcomes-positive.pdf>.
96. (2002) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Glivec (imatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/imatinib.pdf>.

97. (2011) Rekomendacja AWMSG w sprawie finansowania produktu Sprycel (dazatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/878>.
98. (2007) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Sprycel (dazatynib) w leczeniu PBSz oraz ALL (Ph+). Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/sprycel\\_ct\\_4070.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/sprycel_ct_4070.pdf).
99. (2011) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Sprycel (dasatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/july-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf.pdf>.
100. (2007) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Sprycel (dazatynib) w leczeniu PBSz. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/dasatanib\\_\\_Sprycel\\_\\_CML\\_FINAL\\_April\\_2007\\_\\_amended\\_010507\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/dasatanib__Sprycel__CML_FINAL_April_2007__amended_010507_for_website.pdf).
101. (2012) Rekomendacja nr 62/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotinib) kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD - 10 C92.1)”. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/064/REK/RP\\_62\\_2012\\_Tasigna.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/064/REK/RP_62_2012_Tasigna.pdf).
102. (2008) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Tasigna (nilotinib) w leczeniu PBSz. Dostęp: [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/tasigna\\_ct\\_5206.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/tasigna_ct_5206.pdf).
103. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Tasigna (nilotinib) w leczeniu PBSz. Dostęp: [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/tasigna\\_ct\\_9624.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/tasigna_ct_9624.pdf).
104. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Tasigna (nilotinib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-03/march-2008-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
105. (2011) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Tasigna (nilotinib) w leczeniu PBSz. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/july-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf.pdf>.
106. (2008) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Tasigna (nilotinib) w leczeniu PBSz. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nilotinib\\_200mg\\_capsules\\_Tasigna\\_FINAL\\_Feb\\_2008\\_amended\\_May\\_2008\\_for\\_Website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nilotinib_200mg_capsules_Tasigna_FINAL_Feb_2008_amended_May_2008_for_Website.pdf).
107. (2011) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Tasigna (nilotinib) w leczeniu PBSz. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nilotinib\\_Tasigna\\_FINAL\\_July\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nilotinib_Tasigna_FINAL_July_2011_for_website.pdf).
108. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/66/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/66/akt.pdf).
109. Propozycja programu lekowego. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem.
110. (2015) Uchwała nr 13/2015/III Rady NFZ z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html>.
111. Łęczycka A. (2015) Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych ze szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 1(23):76–84.
112. Łęczycka A. (2014) Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych ze szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 1(22):55–61.
113. Łęczycka A. (2013) Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych ze szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 1(21):46–51.
114. Pietrzykowska A. (2012) Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych ze szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 1(20):55–58.
115. Pietrzykowska A. (2011) Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych ze szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 1(19):30–33.
116. Pietrzykowska A. (2010) Krajowa lista oczekujących na przeszczepienia oraz krajowy rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych ze szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 1(18):41–44.
117. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (2.2.2010).
118. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Minister Zdrowia Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=0019625>.

119. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Iclusig (ponatynib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002695/WC500145649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002695/WC500145649.pdf).
120. EMA. Committee for Orphan Medicinal Prod, ucts. Public summary of opinion on orphan designation B enzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl -N-[4-[(4-methyl-piperaziny)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl] for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. EMA/COMP/804144/2009 Rev.2. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/03/WC500075157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075157.pdf).
121. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Inklusig (ponatynib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002695/WC500145649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002695/WC500145649.pdf).
122. Hołowiecki J., Hołowiecka-Goral A. (2009) Przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem. *Acta Haematologica Polonica* 39(4.):
123. Mohty B, Mohty M. (2011) Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer Journal* 1(4):e16.
124. NFZ. (2013) Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882013dsoz,5849.html>.
125. NFZ. (2014) Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html>.
126. (2015) Poltransplant Biuletyn Informacyjny. (1 (23).):
127. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Hydroxyurea Medac. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Hydroxyurea\\_medac\\_kapstwarde\\_500mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Hydroxyurea_medac_kapstwarde_500mg.pdf).
128. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Hydroxycarbamid Teva. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_HydroxycarbamidTEVA.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_HydroxycarbamidTEVA.pdf).
129. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
130. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.* 369(1533-4406 (Electronic)):1783–1796.
131. [REDACTED]
132. Cortes J, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. *2015 ASCO Annual Meeting*; 2015; 33:suppl; abstr e18052.
133. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2014) Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. *Blood* 124(21.):
134. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Narasimhan NI, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MW, i in. (2012) Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.* 367(1533-4406 (Electronic)):2075–2088.
135. Talpaz M, Cortes J, Kantarjian H, Shah NP. Four-year minimum follow-up of ongoing patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) in a phase 1 trial of ponatinib (PON). *2015 ASCO Annual Meeting*; 2015; 33:33, (suppl; abstr 7047).
136. Breccia M, Palandri F, Iori AP, Colaci E, Latagliata R, Castagnetti F, Torelli GF, Usai S, Valle V, Martinelli G, Rosti G, Foa R, Baccarani M, Alimena G. (2010) Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leuk.Res.* 34(2):143–147.
137. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, O'Brien S, Rondon G, Popat U, Giralt S, Kebriaei P, Jones RB, Kantarjian H, Champlin R, de LM. (2011) Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood* 117(1528-0020 (Electronic)):3641–3647.
138. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, Hogge DE, Song KW, Toze CL, Nantel SH, Power MM, Sutherland HJ, Nevill TJ, Mourad YA, Narayanan S, Gerrie AS, Forrest DL. (2015) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biol.Blood Marrow Transplant* (1523-6536 (Electronic)).
139. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Muller MC, Hochhaus A, Chuah C, Dufva IH, Rege-Cambrin G, Saglio G, Michallet M, Labussiere H, Morisset S, Hayette S, i in. (2011) Allogeneic stem



- cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 118(1528-0020 (Electronic)):5697–5700.
140. Piekarska A, Gil L, Prejzner W, Wiśniewski P, Leszczyńska A, Gniot M, Komarnicki M, Hellmann A. (2015) Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. *Ann. Hematol.* 94(11):1891–1897.
  141. ARIAD Announces Long-Term Safety and Efficacy Data of Ponatinib from Phase 2 Pace Clinical Trial. Median Follow-Up Now Approximately 3.5 Years for Chronic Phase CML Patients. Dostęp: <http://www.businesswire.com/news/home/20150612005041/en/ARIAD-Announces-Long-Term-Safety-Efficacy-Data-Ponatinib#.VeBErJe2o2l>.
  142. Mauro MJ, Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, i in. (2012) Multivariate Analyses of the Clinical and Molecular Parameters Associated with Efficacy and Safety in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Treated with Ponatinib in the PACE Trial. *Blood* 120.:
  143. Prezes URPL. (2013) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 27.11.2013 r. dotycząca stanowiska Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig. URPL Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-prezesa/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-27-11-2013-r-dotyczaca-stanowiska-komitetu-prac-europejskiej-agencji-lekow-w-sprawie-powaznych-zagrozen-zwiazanych-z-#>.
  144. Prezes URPL. (2014) Informacja z dnia 2014.11.03 r. dotycząca stanowiska Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie podjęcie dalszych kroków w celu zminimalizowania ryzyka niedrożności naczyń krwionośnych w przypadku stosowania leku Iclusig. URPL Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/article/informacja-z-dnia-2014-11-03-r-dotyczaca-stanowiska-europejskiej-agencji-lekow-ema-w-sprawie-podjecie-dalszych-krokow-w-celu-zminimalizowania-ryzyka-n>.
  145. (2013) European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig (ponatinib) in order to minimise risk of blood clots. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/11/WC500155451.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500155451.pdf) (26.5.2015).
  146. (2014) European Medicines Agency recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/10/WC500176331.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176331.pdf).
  147. EMA. Opinions on safety variations July 2015 adopted at the CHMP meeting of 20-23 July 2015. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_CHMP\\_highlights/2015/07/WC500190954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2015/07/WC500190954.pdf) (7.8.2015).
  148. FDA. (2015) FDA Drug Safety Communication: FDA asks manufacturer of the leukemia drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm> (28.5.2015).
  149. FDA. (2013) FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm380607.pdf> (26.5.2015).
  150. MHRA. (2014) Ponatinib (Iclusig▼): risk of vascular occlusive events. MHRA Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ponatinib-clusig-risk-of-vascular-occlusive-events> (26.5.2015).
  151. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, Mealing S, Woods B, Whelan J, Hawkins N. (2015) Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk. Res.* 39(1):58–64.
  152. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. (2004) Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 8(28):iii, 1–120.
  153. Deininger MW, Shah NP, Cortes JE, Kim DW, Nicolini FE, Talpaz M, Baccarani M, Muller MC, Li J, Lustgarten S, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Hodgson G, Rivera VM, i in. (2014) Longer-term follow-up of the impact of baseline (BL) mutations on ponatinib response and end of treatment (EOT) mutation analysis in patients (PTS) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). *Haematologica* 99:533.
  154. Lipton JH, Deininger MW, Lustgarten S, Turner CD, Rivera VM, Clackson T, Baccarani M, Cortes JE, Guilhot F, Hochhaus A, Hughes TP, Kantarjian HM, Shah NP, Talpaz M, Haluska FG. (2013) EPIC: A phase III randomized, open-label study of ponatinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Journal of clinical oncology* 31(15.):
  155. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner G-H, Wolf D, Rea D, le Coutre P. (2015) Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 125(6):901–906.

156. Knickerbocker R, Dorer DJ, Haluska FG, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M. (2014) Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Blood* 124(21.):
157. Ponatinib in Patients With Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses (OPTIC). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467270>.
158. Higgins JP, Green S (red). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2015.
159. NHS England. (2015) National Cancer Drugs Fund List. Version 5.1.
160. Kyo T, Tojo A, Yamamoto K, Takahashi N, Nakamae H, Kobayashi Y, Tauchi T, Okamoto S, Miyamura K, Iwasaki H, Hatake K, Matsumura I, Usui N, Yanase K, Hu S, i in. (2014) Ponatinib safety and efficacy in Japanese patients with philadelphia positive leukemia: Update of a phase 1/2 study. *Blood* 124(21.):
161. Jeyakumar G, Kantarjian HM, Sweet KL, rana Yi CY, Jain N, Jabbour E, Quintas-Cardama A, O'Brien S, Walker B, Pierce SR, Kadia TM, Ravandi F, Pinilla J, Cortes JE. (2013) Expanded access program of ponatinib (AP24534) for patients (PTS) with refractory chronic myeloid leukemia (CML) or philadelphia chromosome-positive (PH+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 122(21.):
162. Jain P, Kantarjian HM, Romo CG, Luthra R, Quintas-Cardama A, Jabbour E, Kadia TM, Borthakur G, Cardenas-Turanzas M, Pierce S, Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE. (2013) BCR-ABL fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Experience with ponatinib from MD Anderson cancer center. *Blood* 122(21.):
163. Jain P, Kantarjian HM, Romo CG, Quintas-Cardama A, Jabbour E, Cardenas-Turanzas M, Pierce S, Liboon MJ, Gachimova E, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, O'Brien S, Cortes JE. (2013) Patterns of non-hematological adverse effects in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with ponatinib-experience at a single institution. *Blood* 122(21.):
164. Ahmed S, Saliba RM, de LM, Rondon G, Kebriaei P, DeAnn FT, Jabbour E, Chen J, Kantarjian H, Anderlini P, Alousi AM, Hosing CM, Andersson B, Jones RB, Qazilbash MH, i in. (2012) Sequential treatment after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 120(21.):
165. Baccarani M, Mauro MJ, Cortes JE, Hochhaus A, Hughes TP, Guilhot F, Deininger M, Kantarjian H, Shan NP, Bixby D, Flinn IW, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Clackson T, i in. (2015) Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in patients (PTS) with the T315I mutation in the phase 1 and phase 2 (PACE) trials. *Haematologica* 100(1):65.
166. Benedicte D, Emmanuel B, Nicole R, Franck-emmanuel N, Delphine R, Oumedaly R, Natacha M, Ame S, Nathalie F, Valerie C, Martine G, Aude C, Anne H, Jean YC, Agnes B. (2010) Impact of prior second-generation tyrosine kinase inhibitors on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 116(21.):
167. Bornhauser M, Kroger N, Schwerdtfeger R, Schafer-Eckart K, Sayer H, Scheid C, Stelljes M, Kienast J, Mundhenk P, Fruehauf S, Kiehl M, Wandt H, Treuser C, Ehninger G, Zander AR. (2006) Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *European Journal of Haematology* 76(1):9–17.
168. Breccia M, Palandri F, Iori AP, Rosti G, Castagnetti F, Latagliata R, Bonifazi F, Colaci E, Torelli GF, Valle V, Usai S, Martinelli G, Foa R, Baccarani M, Alimena G. (2009) Bone marrow transplantation after second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Haematologica* 94((Breccia M.; Iori A.P.; Latagliata R.; Torelli G.F.; Valle V.; Foa R.; Alimena G.) Department of Cellular Biotechnology and Hematology, Sapienza University, Rome, Italy;(Palandri F.; Rosti G.; Castagnetti F.; Bonifazi F.; Colaci E.; Usai S.; Martinelli G.; Baccarani M.) Institute of Hematology and Medical Oncology Lorenzo and Ariosto Seragnoli, St. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy):94.
169. Cortes J, Talpaz M, Deininger M, Shah N, Flinn IW, Mauro MJ, O'Hare T, Spinos N, Hu S, Berk L, Narasimhan N, Rivera VM, Clackson T, Haluska F, Kantarjian HM. (2009) A phase 1 trial of oral AP24534 in patients with refractory chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies: First results of safety and clinical activity against T315I and resistant mutations. *Blood* 114(22.):
170. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, Deininger M, Shah N, Flinn IW, Mauro M, O'Hare T, Hu S, Kan R, Rivera VM, Clackson T, Haluska F, Kantarjian H. (2010) A Phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and other hematologic malignancies: Emerging safety and clinical response findings. *Blood* 116(21.):
171. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Chuah C, Nicolini FE, Paquette R, Apperley JF, Dipersio JF, Houry HJ, Rea D, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Baccarani M, i in. (2011) Initial findings from the PACE trial: A pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Blood* 118(21.):
172. Cortes JE, Kantarjian HM, Shah N, Bixby D, Mauro MJ, Flinn IW, O'Hare T, Hu S, Clackson T, Rivera VM, Turner CD, Haluska F, Druker BJ, Deininger MW, Talpaz M. (2011) Subset analysis of response to treatment of chronic phase CML in a phase 1 study of ponatinib in refractory hematologic malignancies. *Blood* 118(21.):

173. Cortes JE, Kim D-W, Javier P-I, Paquette R, le Coutre PD, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Rea D, Abruzzese E, Muller MC, i in. (2012) PACE: A pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Journal of clinical oncology* 30(15):
174. Cortes J, Kim DW, Pinilla J, Paquette R, le CP, Chuah C, Nicolini F, Apperley J, Khoury J, Talpaz M, DiPersio J, D'Angelo D, Rea D, Abruzzese E, Mueller M, i in. (2012) Pace: A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Haematologica* 97:453.
175. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 12-month follow-up of the pace trial. *Blood* 120(21):
176. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) Ponatinib in patients (pts) with chronic myeloid Leukemia (CML) and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 2-year follow-up of the PACE trial. *Blood* 122(21):
177. Cortes JE, Borthakur G, Pemmaraju N, Daver N, Quintas-Cardama A, Ravandi F, Gachimova E, Estrov Z, Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H. (2013) Ponatinib as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 122(21):
178. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla J, Paquette R, le Coutre PD, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Rea D, Abruzzese E, Mueller MC, i in. (2013) PACE: A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Clin.Lymphoma Myeloma Leukemia* 13:S384.
179. de LM, Ahmed S, Shpall EJ, Rondon G, Chen J, Woodworth GG, Chiatone A, Chu DT, Popat UR, Campos SR, Alousi AM, Hosing CM, Parmar S, Kebriaei P, Khouri IF, i in. (2011) Sequential therapy with allogeneic transplant followed by low-dose azacitidine for CML patients that failed multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 118(21):
180. Deininger MW, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah N, Bixby D, Mauro MJ, Flinn IW, O'Hare T, Hu S, Dorer DJ, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, i in. (2012) Long-term anti-leukemic activity of ponatinib in patients with philadelphia chromosome-positive leukemia: Updated results from an ongoing phase 1 study. *Blood* 120(21):
181. Deininger MW, Shah NP, Cortes JE, Kim D-W, Nicolini FE, Talpaz M, Baccarani M, Muller MC, Li J, Lustgarten S, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Hodgson G, Rivera VM, i in. (2013) Impact of baseline (BL) mutations, including low-level and compound mutations, on ponatinib response and end of treatment (EOT) mutation analysis in patients (Pts) with chronic phase chronic myeloid Leukemia (CP-CML). *Blood* 122(21):
182. Deininger MW, Cortes JE, Kim D-W, Nicolini FE, Talpaz M, Baccarani M, Muller MC, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Hochhaus A, Goldman JM, i in. (2013) Impact of baseline mutations on response to ponatinib and end of treatment mutation analysis in patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology* 31(15):
183. J. Dybko, Piekarska A, Gil L, Zaucha JM, Prejzner W, Urbaniak-Kujda D, Biernat M, Wrobel T, Lewandowski K, Gniot M, Hellmann A, Komarnicki M, Kuliczowski K. (2015) Previous second generation tyrosine kinase inhibitors treatment may reduce graft versus host disease incidence in chronic myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation-Polish multicenter preliminary analysis. *Bone Marrow Transplant*. 50:S491–S492.
184. Egan DN, Beppu L. (2015) Patients with Philadelphia-Positive Leukemia with BCR-ABL Kinase Mutations before Allogeneic Transplantation Predominantly Relapse with the Same Mutation. *Biology of blood and marrow transplantation* 21(1):184–189.
185. Elmaagacli H, Koldehoff M, Steckel NK, Ditschkowski M, Gromke T, Hlinka M, Trensche R, Ottinger H, Beelen DW. (2011) Improved outcome of transplant in patients with CML. *Bone Marrow Transplant*. 46((Elmaagacli H.; Koldehoff M.; Steckel N.K.; Ditschkowski M.; Gromke T.; Hlinka M.; Trensche R.; Ottinger H.; Beelen D.W.) University Hospital of Essen, Essen, Germany):S361–S362.
186. Faber E, Muzik J, Koza V, Demeckova E, Voglova J, Demitrovicova L, Chudej J, Markuljak I, Cmunt E, Kozak T, Tothova E, Jarosova M, Dusek L, Indrak K. (2011) Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000 - a report from the population-based CAMELIA Registry. *Eur.J.Haematol*. 87(2):157–168.
187. Haznedaroglu IC. (2015) Drug Therapy in the Progressed CML Patient with multi-TKI Failure. *Mediterr.J.Hematol.Infect.Dis* 7(2035-3006 (Electronic)):e2015014.
188. Hochhaus A, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo D, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) Molecular responses with

- ponatinib in patients with philadelphia chromosome positive (PH+) leukemia: Results from the pace trial. *Blood* 120(21.):
189. Hughes T, Cortes J, Kim D, Nicolini F, Talpaz M, Baccarani M, Muller M, Lustgarten S, Rivera V, Clackson T, Turner C, Haluska F, Guilhot F, Hochhaus A, Goldman J, i in. (2013) Impact of baseline mutations on response to ponatinib and end of treatment mutation analysis in patients with philadelphia chromosome-positive (PH+) leukemias. *Haematologica* 98:57.
  190. (2012) Initial findings from the PACE trial: A pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 10(2):11–15.
  191. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J. (2008) Characteristics and outcomes of patients with Chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood* 112(1):53–55.
  192. Jain P, Kantarjian HM, Jabbour E, Borthakur G, Pemmaraju N, Daver N, Gachimova E, Ferrajoli A, Kornblau SM, Ravandi F, O'Brien S, Cortes JE. (2014) Ponatinib as frontline therapy for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 124(21.):
  193. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Giles F, Cortes J. (2007) Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 109(8):1556–1560.
  194. Kantarjian HM, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, De AD, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) Efficacy and safety of ponatinib in patients with accelerated phase or blast phase chronic myeloid leukemia (AP-CML or BP-CML) or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ all): 12-month follow-up of the pace trial. *Blood* 120(21.):
  195. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, i in. (2013) Efficacy and safety of ponatinib following failure of nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) in the pace trial. *Blood* 122(21.):
  196. Kantarjian HM, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, Baccarani M, Lustgarten S, Haluska FG, Guilhot F, i in. (2014) Ponatinib (PON) in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation: Longer-term follow up of the PACE trial. *Journal of clinical oncology* 32(15.):
  197. Khoury HJ, Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph+ leukemia patients treated with ponatinib. *Journal of clinical oncology* 31(15.):
  198. Kim D-W, Cortes JE, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo D, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) Efficacy and safety of ponatinib according to prior approved tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CP-CML): Results from the pace trial. *Blood* 120(21.):
  199. Kim DDH, ce-Bruckler I, Hillis CM, Walker I, Kamel-Reid S, Lipton JH. (2014) Retrospective analysis of allogeneic transplant outcomes in chronic myeloid leukemia patients with tyrosine kinase inhibitors failure. *Blood* 124(21.):
  200. Latif A, Parker A, McQuaker G, Clark A, Copland M. (2010) The impact of second generation tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 149((Atif A.L.; Parker A.; McQuaker G.; Clark A.; Copland M.) Bone Marrow Transplant Unit, Beatson Oncology Centre, Glasgow, United Kingdom;(Copland M.) Paul O'Gorman Leukaemia Research Centre, University of Glasgow, United Kingdom):23–24.
  201. le Coutre PD, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, Dipersio JF, DeAngelo D, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Muller M, i in. (2014) Ponatinib in patients (PTS) with philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the t315i mutation: Longer-term follow-up of the pace trial. *Haematologica* 99:334.
  202. Lee SE, Choi SY, Kim SH, Jang EJ, Bang JH, Byeun JY, Park JE, Jeon HR, Oh YJ, Yahng SA, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, i in. (2014) Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology* 19(1607-8454 (Electronic)):63–72.
  203. Levy MY, McGarry LJ, Huang H, Lustgarten S, Nieset C, Haluska FG. (2014) Benefit-risk of ponatinib vs. bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) patients who failed two prior tyrosine kinase inhibitors (TKIS): An indirect comparison. *Blood* 124(21.):
  204. MacNeil JS. (2011) Novel CML drug active after imatinib, dasatinib, nilotinib failures: All patients with the dreaded T315I mutation had complete hematologic responses with ponatinib. *Oncology Report* (JANUARY):29.



205. Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Wiśniewska-Piąty K, Frankiewicz A, Koclega A, Zielińska P, Wieczorkiewicz-Kabut A, Sobczyk-Kruszelnicka M, Białas K, Kyrzcz-Krzemień S. (2011) The Favorable Results of Allo-HSCT in TKI-Resistant CML. *Blood* 118.:
206. Mauro M, Cortes J, Kantarjian H, Shah N, Bixby D, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Rivera V, Clackson T, Turner C, Haluska F, Druker B, Deininger M, Talpaz M. (2013) Safety and durability of ponatinib in patients with philadelphia chromosome-positive (PH+) leukemia: Long-term follow-up of an ongoing phase 1 study. *Haematologica* 98:295–296.
207. Mauro MJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby D, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MWN, Talpaz M. (2013) Safety and durability of ponatinib in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemia: Long-term follow-up of an ongoing phase I study. *Journal of clinical oncology* 31(15.):
208. Mauro MJ, Cortes JE, Hochhaus A, Baccarani M, Hughes TP, Guilhot F, Deininger MW, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby D, Flinn I, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Clackson T, i in. (2014) Ponatinib efficacy and safety in patients with the T315I mutation: Long-term follow-up of phase 1 and phase 2 (PACE) trials. *Blood* 124(21.):
209. Milojkovic D, Bakir A, Whitehead L, Byrne J, Clark RE, Copland M, De Lavallade H, Dennis M, Ewing J, Feroni L, Gillett D, Marin D, Mead A, Mehta P, Mitchell L, i in. (2014) A national experience of the use of ponatinib in patients failing multiple tyrosine kinase inhibitors confirms efficacy in a heavily pre-treated cohort of patients with Ph+ leukaemias. *Haematologica* 99:335.
210. Mizumaki H, Takagi S, Uchida N, Kageyama K, Kaji D, Wada S, Nishida A, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Yamamoto G, Asano-Mori Y, Makino S, Yoneyama A, Wake A, i in. (2015) Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is a Curative Treatment Option for Advanced-Stage Chronic Myeloid Leukemia in the TKI Era, a Single Institution Retrospective Study of 29 Post AP/BC Cases. *Biol.Blood Marrow Transplant* 21:299–300.
211. Morozova E, Vlasova J, Afansayev B. (2015) The role of stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia (CML) resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. *Haematologica* 100(1):603.
212. Müller M, Baccarani M, Deininger M, Guilhot F, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Talpaz M, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Haluska FG, Cortes JE. (2015) Responses at early landmark time points are associated with outcomes in heavily pretreated CP-CML patients (PTS) treated with ponatinib. *Haematologica* 100(1):65.
213. Nair A, Barnett MJ, Hogge DE, Song K, Toze CL, Nantel SH, Power MM, Narayanan S, Broady R, Sutherland HJ, Nevill TJ, Mourad YA, Gerrie AS, Forrest DL. (2014) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia failing treatment with tyrosine kinase inhibitors. Moscone Center Dostęp: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper76206.html> (22.6.2015).
214. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim D-W, Soverini S, Muller MC, Hochhaus A, Cortes J, Chuah C, Dufva IH, Apperley JF, Yagasaki F, Pearson JD, Peter S, Rodriguez CS, i in. (2009) Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph + acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood* 114(26):5271–5278.
215. Nicolini FE, Zhou W, Martinelli G, Mauro MJ, Hochhaus A, Su J, Apperley J, Chuah C, Dufva I, Kim D-W, Giles FJ, Peter S, Cortes J. (2009) Impact of allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy after T315I mutation detection in chronic myeloid leukemia (CML) and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. *Blood* 114(22.):
216. Nicolini FE, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Apperley JF, Holyoake TL, Larson RA, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Conlan MG, Haluska FG, Talpaz M, Cortes JE. (2015) Ponatinib for chronic myeloid leukemia (CML) and philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with history of stem cell transplantation (SCT): Efficacy and safety results of the PACE trial. *Bone Marrow Transplant*. 50:S490.
217. Olavarria E, Schleuning M, Chalandon Y, Onida F, Radujkovic A, Robin M, Kroger N. Use of second generation tyrosine kinase inhibitors prior to allogeneic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Working Party Session Chronic Malignancies*35–36.
218. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, Stubig T, Alchalby H, Schafhausen P, Lellek H, Wolschke C, Muller I, Bacher U, Kroger N. (2013) Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Hematol*. 92(1432-0584 (Electronic)):487–496.
219. Palani R, Szydło R, Apperley JF, Gerrard G, Giles C, Deplano S, Reid A, Feroni L, Milojkovic D. (2014) Clinical outcome following change of tyrosine kinase inhibitor (TKI) according to the detection of an ABL kinase mutation. *Blood* 124(21.):
220. Papayannidis C, De BC, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, Bochicchio MT, Ferrari A, Venturi C, Robustelli V, Di Rora AGL, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, i in. (2013) Ponatinib is well tolerated and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ all) and advanced phase of chronic myelogenous leukemia (CML) harbouring T315I mutation: The bologna experience. *Blood* 122(21.):

221. Papayannidis C, Sartor C, Iacobucci I, Abbenante MC, Soverini S, De BC, Conficoni A, Bochicchio MT, Ferrari A, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, Luatti S, Parisi S, i in. (2013) Ponatinib is safe and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) harbouring T315I mutation: The Bologna experience. *Haematologica* 98:21.
222. Papayannidis C, Benedittis CD, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, Bochicchio MT, Ferrari A, Venturi C, Robustelli V, Di Rora AGL, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, i in. (2014) Ponatinib is well tolerated and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive leukemias: The Bologna experience. *Cancer Res.* 74(19.):
223. Parker WT, Yeoman AL, Altamura H, Roberts N, Yeung DT, Jamison BA, Field C, Lustgarten S, Hodgson G, Rivera VM, Hughes TP, Branford S. (2013) Additional BCR-ABL1 mutations identified by sensitive mass spectrometry in chronic phase CML patients with T315I treated with ponatinib are associated with relatively inferior responses and outcome. *Blood* 122(21.):
224. Piekarska A, Prejzner W, Gil L, Bieniaszewska M, Komarnicki M, Hellmann A. (2011) Second-generation TKI prior to HCT in patients with chronic phase CML has no adverse influence on HCT toxicity and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 46((Piekarska A.; Prejzner W.; Bieniaszewska M.; Hellmann A.) Medical University, Gdansk, Poland;(Gil L.; Komarnicki M.) University of Medical Sciences, Poznan, Poland):S368.
225. Piekarska A, Prejzner W, Gil L, Bieniaszewska M, Komarnicki M, Dybikowska A, Hellmann A. (2012) Good early and late outcome of CML patients treated with second generation TKI prior to HCT. Geneva, Switzerland Dostęp: [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=147855&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=160&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=147855&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=160&XNMASKEN_ID=900) (22.6.2015).
226. Sanford D, Kantarjian H, Skinner J, Jabbour E, Cortes J. (2015) Phase II trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia resistant to one previous tyrosine kinase inhibitor. *Haematologica*.
227. Schleuning M, Scholten M, van BA, Nagler A, Apperley JF, Michallet M, Grigg A, Silver RT, Leitner A, Gratwohl A, Ekblom M, Khoury HJ, de WT, Olavarria E. (2010) Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia after prior treatment with nilotinib or dasatinib. *Blood* 116(21.):
228. Schleuning M, van BA, Hoek J, Apperley J, Aljurf M, Volin L, Markiewicz M, Afansayev B, Finke J, Michallet M, Browne P, Nagler A, de Witte T, Olavarria E. (2012) Effect of prior therapy with nilotinib or dasatinib on the outcome after allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukaemia.
229. Shamroe CL, Comeau JM. (2013) Ponatinib: A new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pharmacother.* 47(1542-6270 (Electronic)):1540–1546.
230. Stamatović D, Balint B, Tukic L, Elez M, Tarabar O, Todorović O, Todorčić-Zivanović B, Ostojić G, Tatomirović Z, Marjanović S, Malešević M. (2012) Allogeneic stem cell transplant for chronic myeloid leukemia as a still promising option in the era of the new target therapy. *Vojnosanit Pregl.* 69(1):37–42.
231. Talpaz M, Cortes JE, Deininger MW, Shah NP, Flinn IW, Mauro MJ, O'Hare T, Rivera V, Kantarjian H, Haluska FG. (2010) Phase I trial of AP24534 in patients with refractory chronic myeloid leukemia (CML) and hematologic malignancies. *Journal of clinical oncology* 28(15.):
232. Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby DL, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Drucker BJ, Deininger MW, Mauro MJ. (2014) Longer-term follow up of a phase 1 study of ponatinib in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(15.):
233. Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP. (2015) Minimum follow-up of 4 years for ongoing patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) in a phase 1 trial of ponatinib. *Haematologica* 100(1):65–66.
234. Velez N, Cortes J, Champlin R, Jones D, Rondon G, Giralt S, Borthakur G, Kantarjian HM, de LM. (2010) Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. *Cancer* 116(0008-543X (Print)):3631–3637.
235. Weisser M, Schmid C, Schoch C, Hiddemann W, Kolb H-J. (2005) Resistance to pretransplant imatinib therapy may adversely affect the outcome of allogeneic stem cell transplantation in CML. *Bone Marrow Transplantation* 36(11):1017–1018.
236. Xu L, Zhu H, Hu J, Wu D, Jiang H, Jiang Q, Huang X. (2015) Superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to nilotinib and dasatinib for adult patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Front. Med.* 1–8.

## 17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO .....	16
Tabela 2.	Wyniki badania EUTOS dotyczące zapadalności na CML w Polsce i w Europie [3] .....	18
Tabela 3.	Liczba nowych przypadków CML/rok w Polsce na podstawie danych z badania EUTOS oraz danych GUS [3, 5].....	18
Tabela 4.	Chorobowość CML w Polsce w latach 2000-2002 na podstawie badania Prejzner 2004 [6].....	19
Tabela 5.	5-letnia chorobowość na białaczki ogółem w Polsce [7–9].....	19
Tabela 6.	Odsetki pacjentów z niepowodzeniem terapii dazatynibem oraz nilotynibem w 2. linii leczenia poszczególnych faz CML .....	21
Tabela 7.	Częstość występowania mutacji T315I.....	22
Tabela 8.	Wpływ mutacji BCR-ABL1 na potencjał inhibicyjny inhibitorów kinazy tyrozynowej [42] ...	25
Tabela 9.	Kliniczne i hematologiczne kryteria dla definicji faz przewlekłej, akceleracji i przełomu blastycznego wg WHO i ELN, na podstawie wytycznych ESMO 2012 [40] .....	27
Tabela 10.	Definicje odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009 oraz NCCN 2015 [48, 50].....	29
Tabela 11.	Definicje odpowiedzi hematologicznej na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009 oraz NCCN 2015 [48, 50].....	30
Tabela 12.	Definicje odpowiedzi molekularnej na podstawie wytycznych LeukemiaNet 2009 i 2013 [42] oraz NCCN 2015 [48, 50].....	30
Tabela 13.	Porównanie trzech skal prognostycznych w CML [40] .....	31
Tabela 14.	Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością w badaniu Sokal 1984 [51] .....	32
Tabela 15.	Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością w badaniu Hasford 1998 [52] .....	32
Tabela 16.	Wyniki dotyczące wartości predykcyjnej wczesnej poprawy molekularnej w odniesieniu do efektów klinicznych dalszego leczenia .....	34
Tabela 17.	Wyniki dotyczące wartości predykcyjnej wczesnej poprawy cytogenetycznej w odniesieniu do efektów klinicznych dalszego leczenia .....	36
Tabela 18.	Definicja odpowiedzi na leczenie CML inhibitorami kinazy tyrozynowej w 1. linii leczenia (wg ELN 2013) [42].....	37
Tabela 19.	Definicja odpowiedzi na leczenie CML inhibitorami kinazy tyrozynowej w 2. linii leczenia (wg ELN 2013) [42].....	38
Tabela 20.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu CML .....	39
Tabela 21.	Zalecane dawki dla pacjentów z CML z wyszczególnionymi fazami choroby [45].....	40
Tabela 22.	Zalecenia terapeutyczne PALG w CML w fazie przewlekłej [68].....	41
Tabela 23.	Zalecenia terapeutyczne ELN w CML w fazie przewlekłej [42].....	42
Tabela 24.	Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w leczeniu CML (stan na 1 listopada 2015 r.) .....	44
Tabela 25.	Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA .....	45
Tabela 26.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA.....	46
Tabela 27.	Status refundacyjny inhibitorów kinazy tyrozynowej dostępnych w Polsce w leczeniu CML (stan na 1 listopada 2015 r.) [108].....	49
Tabela 28.	Szczegółowe wyniki ankietowego oszacowania populacji docelowej w Polsce.....	54
Tabela 29.	Liczba wykonywanych rocznie alloSCT u pacjentów z CML [111–116] .....	55
Tabela 30.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ponatynibu w terapii CML .....	57
Tabela 31.	Wskazania do alloSCT u osób z CML [68] .....	64
Tabela 32.	Kohorty w badaniu PACE.....	75
Tabela 33.	Zalecane dawkowanie PONA dla pacjentów pozostających w badaniu PACE po zmianie protokołu .....	76
Tabela 34.	Charakterystyka metodyki w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	82
Tabela 35.	Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	83

Tabela 36.	Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML w badaniu PACE [n/N (%)].....	86
Tabela 37.	Odpowiedzi na leczenie w zależności od liczby stosowanych wcześniej TKI – faza przewlekła CML.....	86
Tabela 38.	Wyniki predefiniowanej analizy podgrupach dla MCyR w fazie przewlekłej CML.....	86
Tabela 39.	Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby u pacjentów w fazie przewlekłej w badaniu PACE .....	87
Tabela 40.	Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie akceleracji CML w badaniu PACE .....	89
Tabela 41.	Odpowiedzi na leczenie w zależności od liczby wcześniej stosowanych TKI – faza akceleracji CML.....	89
Tabela 42.	Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE .....	92
Tabela 43.	Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE w podziale na limfoidalną oraz szpikową BP .....	92
Tabela 44.	Odpowiedź na leczenie ponatynibem w fazie przewlekłej CML w badaniu Cortes 2012...94	
Tabela 45.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych ponatynibem w fazie akceleracji CML w badaniu Cortes 2012.....	96
Tabela 46.	Odpowiedź na leczenie ponatynibem w zaawansowanej CML w badaniu Cortes 2012....97	
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych ponatynibem w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu Cortes 2012 .....	97
Tabela 48.	Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE ...99	
Tabela 49.	AE związane z leczeniem z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z CML w badaniu PACE [n/N (%)] .....	102
Tabela 50.	Naczyniowe zdarzenia okluzyjne występujące u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE .....	104
Tabela 51.	Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych na 100 pacjento-lat z podziałem na poszczególne fazy CML .....	106
Tabela 52.	AE z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z badania Cortes 2012 .....	107
Tabela 53.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML .....	109
Tabela 54.	Przeżycie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML.....	110
Tabela 55.	Śmiertelność związana z przeszczepem u pacjentów po alloSCT .....	111
Tabela 56.	GvHD u pacjentów po alloSCT .....	111
Tabela 57.	Podsumowanie wyników dla odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CML-CP .....	113
Tabela 58.	Podsumowanie wyników dla OS, PFS oraz EFS u pacjentów z CML-CP .....	113
Tabela 59.	Podsumowanie wyników dla odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CML-AP .....	113
Tabela 60.	Podsumowanie wyników dla OS, PFS oraz EFS u pacjentów z CML-AP .....	114
Tabela 61.	Podsumowanie wyników dla odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CML-BP .....	114
Tabela 62.	Podsumowanie wyników OS oraz PFS u pacjentów z CML-BP .....	114
Tabela 63.	Podsumowanie ostrzeżeń dotyczące bezpieczeństwa stosowania PONA wydane przez UPR, EMA, FDA i MHRA .....	118
Tabela 64.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego.....	120
Tabela 65.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed).....	147
Tabela 66.	Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library.....	149
Tabela 67.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE .....	151
Tabela 68.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych zajmujących się hematologią oraz towarzystw onkologicznych.....	154
Tabela 69.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data ostatniego przeszukania 20 listopada 2015 r.) .....	155
Tabela 70.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE).....	167
Tabela 71.	Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy .....	168
Tabela 72.	AE z podziałem na zdarzenia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (lub AE w stopniu $\geq 3$ . Raportowane u $\geq 1\%$ leczonych) w badaniu PACE.....	170
Tabela 73.	SAE występujące podczas leczenia u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniu PACE.....	176
Tabela 74.	Dodatkowe badania dla ponatynibu (opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych).....	178



---

Tabela 75. Formularz do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE) .....	181
Tabela 76. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	181
Tabela 77. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	181
Tabela 78. Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia .....	185
Tabela 79. Badania w toku dla ponatynibu według rekordów ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health).....	188
Tabela 80. Badania w toku dla allo-HSCT według rekordów ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health) .....	189

## 18. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Roczna częstość występowania nieskuteczności terapii imatynibem w 1. linii w badaniu IRIS [12] .....	20
Rysunek 2. Powstanie chromosomu Filadelfia .....	24
Rysunek 3. Miejsce dla ponatynibu w terapii CML w Polsce zgodnie z aktualną praktyką kliniczną ....	53
Rysunek 4. Leczenie pacjentów z CML po niepowodzeniu/nietolerancji aktualnie dostępnych leków z grupy TKI.....	54
Rysunek 5. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	74
Rysunek 6. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie przewlekłej CML.....	85
Rysunek 7. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie akceleracji CML .....	89
Rysunek 8. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu PACE – pacjenci w fazie kryzy blastycznej CML.....	92
Rysunek 9. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu Cortes 2012 – pacjenci w fazie przewlekłej choroby.....	94
Rysunek 10. Odsetek pacjentów odpowiedzią na leczenie w badaniu Cortes 2012 – pacjenci w fazie AP, BP oraz ALL (Ph+) .....	96

## 19. ANEKS

### 19.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 65.  
Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"Chronic Myeloid Leukemia"	9 680
2.	"Chronic Myelogenous Leukemia"	7 049
3.	"Chronic Myelocytic Leukemia"	1 160
4.	"Chronic Granulocytic Leukemia"	788
5.	CML	13 934
6.	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"[MeSH Terms]	16 157
7.	T315I	569
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	24 516
9.	ponatinib	244
10.	"ponatinib"[Supplementary Concept]	110
11.	Iclusig	244
12.	"AP24534"	27
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	246
14.	"allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	4 227
15.	"allogeneic haematopoietic stem cell transplantation"	432
16.	"allogeneic stem cell transplantation"	4 698
17.	allo-HSCT	1 074
18.	allo-SCT	844
19.	"bone marrow transplantation"	57 107
20.	"allogeneic transplantation"	2 675
21.	"hematopoietic transplantation"	313
22.	"haematopoietic transplantation"	36
23.	SCT	6 854
24.	HSCT	44 485
25.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	95 127
26.	imatinib	11 820
27.	"imatin b"[Supplementary Concept]	8 182
28.	"imatinib methanesulfonate"	2
29.	"imatin b mesylate"	3 280

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
30.	Glivec	400
31.	Gleevec	911
32.	"ST 1571"	1
33.	"ST1571"	33
34.	"STI571"	881
35.	"STI-571"	341
36.	"CGP 57148"	10
37.	"CGP57148B"	26
38.	"CGP-57148"	10
39.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	12 153
40.	nilotin b	1 369
41.	"4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"[Supplementary Concept]	754
42.	Tasigna	766
43.	"AMN107"	72
44.	#40 OR #41 OR #42 OR #43	1 380
45.	dasatinib	2 147
46.	"dasatinib"[Supplementary Concept]	1 250
47.	"BMS 354825"	92
48.	Sprycel	2148
49.	#45 OR #46 OR #47 OR #48	2 156
50.	bosutinib	266
51.	"bosutinib"[Supplementary Concept]	135
52.	Bosulif	4
53.	SKI606	269
54.	SKI-606	276
55.	#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	279
56.	"tyrosine kinase inh bitor"	9 826
57.	TKI	3 208
58.	"tyrosine kinase inh bitors"	8 649
59.	TKIS	2 787
60.	#56 OR #57 OR #58 OR #59	17 935
61.	hydroxyurea	10 616
62.	"hydroxyurea"[Supplementary Concept]	7 459
63.	hydroxycarbamide	223

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
64.	oncocarbide	2
65.	hydra	29
66.	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	10 703
67.	"third line" OR "third-line" OR "second-line" OR "second line" OR retreated OR retreatment OR intolerant OR intolerance OR failure OR relapsed OR suboptimal OR refractory OR resistance OR relapse OR suboptimal OR resistant OR relapsers OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	2 017 094
68.	intolerant OR intolerance OR failure OR relapse OR relapsed OR relapser OR relapsers OR refractory OR resistance OR resistant OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	1 981 135
69.	#66 AND #67	1 713
70.	#13 OR #69	1 958
71.	#39 OR #44 OR #49 OR #55 OR #60	27 824
72.	#68 AND #71	9 937
73.	#72 OR #7	10 021
74.	#73 AND #25	640
75.	#70 OR #74	2 247
76.	#75 AND #8	632
<b>Data ostatniego przeszukania: 17 listopada 2015</b>		

**Tabela 66.**  
Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"Chronic Myeloid Leukemia"	556
2.	"Chronic Myelogenous Leukemia"	216
3.	"Chronic Myelocytic Leukemia"	20
4.	"Chronic Granulocytic Leukemia"	17
5.	CML	738
6.	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"(MeSH Terms)	56
7.	T315I	16
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 067
9.	ponatinib	12
10.	Iclusig	2
11.	"AP24534"	1
12.	#9 OR #10 OR #11	12
13.	"allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	236
14.	"allogeneic haematopoietic stem cell transplantation"	28
15.	"allogeneic stem cell transplantation"	306

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
16.	allo-HSCT	49
17.	allo-SCT	49
18.	"bone marrow transplantation"	2 978
19.	"allogeneic transplantation"	153
20.	"hematopoietic transplantation"	4
21.	"haematopoietic transplantation"	1
22.	SCT	665
23.	HSCT	399
24.	#13 OR#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4 091
25.	imatinib	724
26.	"imatinib methanesulfonate"	0
27.	"imatinib mesylate"	121
28.	Glivec	33
29.	Gleevec	37
30.	"ST 1571"	1
31.	"ST1571"	9
32.	"STI571"	32
33.	"STI-571"	2
34.	"CGP 57148"	0
35.	"CGP57148B"	0
36.	"CGP-57148"	0
37.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	730
38.	nilotin b	136
39.	"4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"	0
40.	Tasigna	9
41.	"AMN107"	2
42.	#38 OR #39 OR #40 OR #41	138
43.	dasatinib	164
44.	"BMS 354825"	1
45.	Sprycel	15
46.	#43 OR #44 OR #45	164
47.	bosutinib	30
48.	Bosulif	1
49.	SKI606	0

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
50.	SKI-606	10
51.	#47 OR #48 OR #49 OR #50	30
52.	"tyrosine kinase inh bitor"	477
53.	TKI	176
54.	"tyrosine kinase inh bitors"	225
55.	TKIS	111
56.	#52 OR #53 OR #54 OR #55	683
57.	hydroxyurea	769
58.	hydroxycarbamide	36
59.	oncocarbide	1
60.	hydrea	6
61.	#57 OR #58 OR #59 OR #60	781
62.	"third line" OR "third-line" OR "second-line" OR "second line" OR retreated OR retreatment OR intolerant OR intolerance OR failure OR relapsed OR suboptimal OR refractory OR resistance OR relapse OR suboptimal OR resistant OR relapsers OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	113 073
63.	intolerant OR intolerance OR failure OR relapse OR relapsed OR relapser OR relapsers OR refractory OR resistance OR resistant OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	109 071
64.	#61 AND #62	188
65.	#12 OR #64	200
66.	#37 OR #42 OR #46 OR #51 OR #56	1 345
67.	#63 AND #66	469
68.	#67 OR #7	473
69.	#68 AND #24	39
70.	#65 OR #69	231
71.	#70 AND #8	56
72.	#71 in Trials	35

Data ostatniego przeszukania: 17 listopada 2015

Tabela 67.  
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"Chronic Myeloid Leukemia"	37 169
2.	"Chronic Myelogenous Leukemia"	8 450
3.	"Chronic Myelocytic Leukemia"	1 370
4.	"Chronic Granulocytic Leukemia"	930
5.	CML	21 791

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
6.	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"	6
7.	T315I	1 239
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	45 615
9.	ponatinib	1 052
10.	Iclusig	77
11.	"AP24534"	79
12.	#9 OR #10 OR #11	1 055
13.	"allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	14 435
14.	"allogeneic haematopoietic stem cell transplantation"	1 002
15.	"allogeneic stem cell transplantation"	13 556
16.	allo-HSCT	2 436
17.	allo-SCT	2 101
18.	"bone marrow transplantation"	80 639
19.	"allogeneic transplantation"	4 420
20.	"hematopoietic transplantation"	516
21.	"haematopoietic transplantation"	49
22.	SCT	13 129
23.	HSCT	15 786
24.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	115 242
25.	imatinib	32 785
26.	"imatinib methanesulfonate"	3
27.	"imatin b mesylate"	4 509
28.	Glivec	2 558
29.	Gleevec	5 867
30.	"ST 1571"	213
31.	"ST1571"	84
32.	"STI571"	1 069
33.	"STI-571"	2 942
34.	"CGP 57148"	98
35.	"CGP57148B"	24
36.	"CGP-57148"	98
37.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	32 946
38.	nilotin b	5 644
39.	"4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide"	89



Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
40.	Tasigna	730
41.	"AMN107"	117
42.	#38 OR #39 OR #40 OR #41	5 686
43.	dasatinib	8 662
44.	"BMS 354825"	685
45.	Sprycel	989
46.	#43 OR #44 OR #45	8 665
47.	bosutinib	1 382
48.	Bosulif	77
49.	SKI606	9
50.	SKI-606	422
51.	#47 OR #48 OR #49 OR #50	1 387
52.	"tyrosine kinase inh bitor"	30 743
53.	TKI	8 332
54.	"tyrosine kinase inh bitors"	13 980
55.	TKIS	5 771
56.	#52 OR #53 OR #54 OR #55	38 257
57.	hydroxyurea	23 041
58.	hydroxycarbamide	405
59.	oncocarbide	26
60.	hydrea	461
61.	#57 OR #58 OR #59 OR #60	23 084
62.	"third line" OR "third-line" OR "second-line" OR "second line" OR retreated OR retreatment OR intolerant OR intolerance OR failure OR relapsed OR suboptimal OR refractory OR resistance OR relapse OR suboptimal OR resistant OR relapsers OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	2 434 754
63.	intolerant OR intolerance OR failure OR relapse OR relapsed OR relapser OR relapsers OR refractory OR resistance OR resistant OR "non-responders" OR "non-responding" OR "nonresponders" OR "nonresponding"	2 384 423
64.	#61 AND #62	4 960
65.	#12 OR #64	5 977
66.	#37 OR #42 OR #46 OR #51 OR #56	64 593
67.	#63 AND #66	23 916
68.	#67 OR #7	24 049
69.	#68 AND #24	2 122
70.	#65 OR #69	7 701
71.	#70 AND #8	2 717

Data ostatniego przeszukania: 17 listopada 2015

Tabela 68.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych zajmujących się hematologią oraz towarzystw onkologicznych

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data ostatniego przeszukania
American Society of Hematology	ponatinib	0	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	23	
	„stem cell transplantation”	0	
	hydroxyurea	60	
European Hematology Association	ponatinib	0	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	2	
	„stem cell transplantation”	0	
	hydroxyurea	0	
British Society for Haematology	ponatinib	0	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	0	
	„stem cell transplantation”	8	
	hydroxyurea	0	
American Society of Clinical Oncology	ponatinib	90	20 XI 2015
	alloSCT	40	
	HSCT	159	
	„stem cell transplantation”	1054	
	hydroxyurea	80	
European Cancer Organization	ponatinib	0	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	6	
	„stem cell transplantation”	10	
	hydroxyurea	0	
European Organization for Research and Treatment of Cancer	ponatinib	0	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	0	
	„stem cell transplantation”	0	
	hydroxyurea	0	
The European Society for Medical Oncology	ponatinib	2	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	2	

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data ostatniego przeszukania
	„stem cell transplantation”	652	
	hydroxyurea	1	
European Society of Oncology Pharmacy Practice	ponatinib	0	20 XI 2015
	alloSCT	0	
	HSCT	0	
	„stem cell transplantation”	0	
	hydroxyurea	0	
Polskie Towarzystwo Onkologiczne	ponatinib	0	20 XI 2015
	ponatynib	2	
	alloSCT	0	
	HSCT	1	
	„stem cell transplantation”	7	
	hydroksymocznik	0	
Polska Unia Onkologii	ponatinib	0	20 XI 2015
	ponatynib	0	
	alloSCT	0	
	HSCT	0	
	„stem cell transplantation”	2	
	hydroksymocznik	0	
European Group for Blood and Marrow Transplantation	alloSCT	275	20 XI 2015
	HSCT	1100	
	„stem cell transplantation”	1010	

Tabela 69.  
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data ostatniego przeszukania 20 listopada 2015 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
ARIAD	ponatinib	ariad.com/clinical_trials	3

## 19.2. Charakterystyki badań włączonych

### 19.2.1. Badania dla ponatynibu

#### PACE (Cortes 2013)

Wieloośrodkowe badanie kliniczne otwarte II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ponatynibu w dawce 45 mg u pacjentów z CML oraz Ph+ ALL. Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiona zostanie wyłącznie charakterystyka pacjentów z CML. Faza *extension* w toku; planowane zakończenie: 2020 rok.

**PACE (Cortes 2013)**

**Kryteria włączenia**

- Wiek  $\geq 18$  lat,
- CML (w fazie CP, AP lub BP)
- oporność lub brak tolerancji na dazatynib/nilotinib lub pojawienie się mutacji T315I w trakcie terapii jakimkolwiek TKI,
- $\leq 2$  pkt. w skali ECOG,
- możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu,
- $\geq 3$  mies. oczekiwanej długości życia,
- wystarczająco poprawne funkcjonowanie nerek (kreatynina w surowicy  $< 1,5 \times$  ULN),
- wystarczająco poprawne funkcjonowanie wątroby (całkowita bilirubina  $1,5 \times$  ULN, ALT i AST  $2,5 \times$  ULN lub  $5 \times$  ULN przy zajęciu wątroby, czas protrombinowy  $1,5 \times$  ULN),
- prawidłowa funkcja trzustki (lipaza  $\leq 1,5 \times$  ULN oraz amylaza  $\leq 1,5 \times$  ULN),
- QTcF  $\leq 450$  ms (mężczyźni) i  $\leq 470$  ms (kobiety),
- kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciąży oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

**Kryteria wyłączenia**

- Stosowanie TKI  $\geq 7$  dni przed rozpoczęciem przyjmowania PONA lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE ( $> 1$  Grade, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym wcześniej przyjmowanymi preparatami,
- pacjenci CML-CP i CML-AP: przyjmowanie hydroksymocznika lub anagrelidu w przebiegu 24 h przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynbu; stosowanie interferonu, cytarabiny lub immunoterapii w przebiegu 14 dni, lub innych cytotoksycznych chemioterapeutyków, radioterapii lub leków badanych w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynbu,
- pacjenci CML-BP: stosowanie chemioterapii w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu.
- autologiczny lub allogeniczny SCT w przebiegu  $< 60$  dni przed przystąpieniem do badania; oznaki GvHD lub GvHD wymagająca terapii immunosupresyjnej,
- przyjmowanie preparatów, o których wiadomo, że powodują *Torsades de Pointes*,
- konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej (z wyjątkiem krótkich serii kortykosteroidów),
- wcześniejsze stosowanie ponatynibu,
- pacjenci CML-CP: CCyR,
- pacjenci CML-AP, CML-BP: MaHR<sup>a</sup>,
- aktywna choroba ośrodkowego układu nerwowego,
- istotne lub aktywne schorzenia kardiowaskularne, w tym arytmia komorowa lub istotna klinicznie arytmia przedsionkowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu,
- istotne zaburzenia krzepnięcia niezwiązane z CML,
- zapalenie trzustki lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie,
- niekontrolowana hipertrójglicerydemia (trójglicerydy  $> 450$  mg/dL),
- zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenia mogące wpływać na wchłanianie leku,
- inne pierwotne nowotwory w przebiegu 3 lat przed badaniem (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy *in situ* lub kontrolowanego raka gruczołu krokowego),
- ciąża lub karmienie piersią,
- duży zabieg chirurgiczny w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu,
- aktywna infekcja (w tym zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV),
- jakiegokolwiek inne schorzenie lub choroba, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub wpływały na ocenę bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

**POPULACJA**

	CML-CP	CML-AP	CML-BP	
<b>Liczebność grup</b>	270	85	62	
<b>Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)</b>	60 (18–94)	60 (23–82)	53 (18–74)	
<b>Czas od diagnozy – mediana (zakres) [lata]</b>	7,0 (0,5–27,4)	7,0 (0,3–28,5)	4,0 (0,5–27,2)	
<b>Wcześniejsze użycie <math>\geq 2</math> TKI (%)</b>	93	94	95	
<b>Wcześniejsze użycie <math>\geq 3</math> TKI (%)</b>	60	60	60	
<b>Liczba wcześniej stosowanych zarejestrowanych TKI (%)</b>	<b>1</b>	7	6	
	<b>2</b>	36	39	
	<b>3</b>	52	52	
	<b>4</b>	4	4	
<b>Rodzaj wcześniej stosowanego TKI (%)</b>	<b>Imatynib</b>	97	99	94

PACE (Cortes 2013)				
	Dazatynib	80	82	94
	Nilotynib	68	66	66
	Bozutynib	9	6	6
Łączny czas wcześniejszych terapii TKI w latach – mediana (zakres)		5,4 (0,4–13,3)	5,1 (0,3–12,1)	2,0 (0,1–11,6)
Oporność na dazatynib lub nilotynib		84	92	97
Brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib		16	8	3
Status cytogenetyczny na początku badania (%)	CCyR	0	1	5
	PCyR	20	1	5
	mniej niż PCyR	80	94	82
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie dazatynibem lub nilotynibem (%)	MHR lub lepiej	ND	21	15
	MCyR lub lepiej	26	15	11
	MMR	3	2	2
Ocena w skali ECOG (%)	0	70	55	32
	1	29	37	35
	2	1	8	31
SCHEMAT BADANIA				
Dawka [mg]		45 (możliwe zmniejszenie do 30 lub 15 w przypadku wystąpienia AE)		
Schemat dawkowania		OD		
Kointerwencje		BSC w tym transfuzje krwi lub jej składników		
Interwencje niedozwolone		<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapeutyki, immunoterapia, modyfikatory odpowiedzi biologicznej, radioterapia, operacja i/lub systemowa terapia hormonalna</li> <li>inne leki lub wyroby badane</li> <li>preparaty powodujące <i>Torsades de Pointes</i>,</li> <li>środki ziołowe lub preparaty OTC zawierające składniki ziołowe w przeciągu 2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki</li> <li>operacje w trybie planowym wymagające pobytu w szpitalu.</li> </ul>		
Okres interwencji		<ul style="list-style-type: none"> <li>do stwierdzenia progresji choroby lub do wystąpienia AE prowadzącego do przerwania leczenia.</li> </ul>		
Okres obserwacji		OI + 30 (±7) dni		
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)		IVA		
Ocena wg NICE		7/8		
Utrata pacjentów z badania z badania	CP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 134 (50%)</li> <li>Progresja: 25 (9%)</li> <li>AE: 46 (17%)</li> <li>AE związane z leczeniem: 28 (10%)</li> <li>Zgon: 7 (3%)</li> </ul>		

PACE (Cortes 2013)	
<b>AP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 54 (65%)</li> <li>Progresja: 22 (27%)</li> <li>AE: 9 (11%)</li> <li>AE związane z leczeniem: 6 (7%)</li> <li>Zgon: 2 (2%)</li> </ul>
<b>BP/ALL (Ph+)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 89 (95%)</li> <li>Progresja: 48 (51%)</li> <li>AE: 13 (14%)</li> <li>AE związane z leczeniem: 3 (3%)</li> <li>Zgon: 11 (12%)</li> </ul>
<b>I° punkt końcowy</b>	Populacja pacjentów z CML-CP: MCyR w przebiegu pierwszych 12 miesięcy leczenia. Populacja pacjentów z CML-AP, CML-BP i Ph+ ALL: MaHR w przebiegu pierwszych 6 miesięcy leczenia.
<b>Sponsor badania</b>	Ariad Pharmaceuticals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>Populacja pacjentów z CML-CP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CHR (potwierdzone <math>\geq 28</math> dni po tym, jak pacjent po raz pierwszy spełnił kryteria CHR)</li> </ul> <p>Populacja pacjentów z CML-AP, CML-BP i Ph+ ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CCyR lub PCyR z MCyR</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza transkryptu BCR-ABL,</li> <li>badanie pod kątem mutacji T315I,</li> <li>MMR,</li> <li>czas do osiągnięcia odpowiedzi,</li> <li>przeżycie wolne od progresji,</li> <li>przeżycie,</li> <li>bezpieczeństwo (CTCAE v4.0).</li> </ul>

a) 14 pacjentów z CML-AP miało MaHR podczas *baseline*. Byli oni analizowani jako pacjenci bez odpowiedzi (*non-responders*) w analizie MaHR;  
b) dla fazy CP była dostępna również skrócona charakterystyka populacji docelowej (N = 98): mediana wieku 57,5 (22–87); odsetek mężczyzn: 52%; ECOG: 69,4%, ECOG1: 30,6%; mediana czasu od diagnozy do otrzymania 1 dawki leki: 5,2 mies. (0,7-27,4); status cytogenetyczny: PCyR: 23,5%; <PCyR: 76,5%.

Cortes 2012 [134]
Wieloośrodkowe badanie kliniczne z eskalacją dawki (I fazy), oceniające maksymalną tolerowaną dawkę ponatynibu oraz optymalną dawkę ponatyn bu u pacjentów z CML oraz Ph+ ALL. Ze względu na cel niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie pacjentów z CML.
<b>Kryteria włączenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>Zdiagnozowany nowotwór hematologiczny: jakiegokolwiek faza CML, zespoły mieloproliferacyjne, AML, ALL – w szczególności Ph+ ALL, MDS, szpiczak mnogi lub CLL), po nawrocie choroby, lub który jest oporny na standardową terapię lub gdy brak jest terapii standardowej lub jest ona nieakceptowalna,</li> <li>możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu,</li> <li><math>\leq 2</math> pkt. w skali ECOG,</li> <li><math>\geq 3</math> mies. oczekiwanej długości życia,</li> <li>wystarczająco poprawne funkcjonowanie nerek (kreatynina w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> ULN),</li> <li>wystarczająco poprawne funkcjonowanie wątroby (całkowita bilirubina <math>1,5 \times</math> ULN, ALT i AST <math>2,5 \times</math> ULN lub <math>5 \times</math> ULN przy zajęciu wątroby, czas protrombinowy <math>1,5 \times</math> ULN),</li> <li>wystarczająca wydolność serca (frakcja wyrzutowa <math>&gt; 40\%</math>)</li> <li>QTcF <math>&lt; 450</math> ms,</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytotoksyczna chemioterapia lub radioterapia w przebiegu 21 dni przed przystąpieniem do badania (w przypadku pochodnych nitrozomocznika lub mitomycyny C 42 dni) lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE (<math>&gt; 1</math> stopnia, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym preparatami podawanymi <math>&gt; 28</math> dni wcześniej,</li> </ul>

**Cortes 2012 [134]**

- przyjmowanie jakiegokolwiek substancji badanej w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu,
- zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenia mogące wpływać na wchłanianie leku,
- istotna niekontrolowana choroba kardiologiczna,
- przyjmowanie preparatów, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odcinka QT,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (DBP >100 mm Hg, SBP >150 mm Hg),
- niekontrolowane współwystępujące choroby, m.in. aktywne infekcje, niekontrolowane zaburzenia powodujące drgawki, okoliczności psychiatryczne lub socjalne mogące ograniczać *compliance*,
- ciąża,
- zakażenie wirusem HIV,
- autologiczny lub allogeniczny SCT w przebiegu 3 mies. (90 dni) przed przystąpieniem do badania; oznaki GvHD lub GvHD wymagająca terapii immunosupresyjnej,
- inne pierwotne nowotwory w przebiegu 3 lat przed badaniem (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem i raka szyjki macicy *in situ*),
- jakiegokolwiek inne schorzenie lub choroba, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub wpływały na ocenę bezpieczeństwa ocenianego preparatu,
- duży zabieg chirurgiczny w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu.

POPULACJA				
	CML-CP	CML-AP	CML-BP	
<b>Liczebność grup</b>	43	9	8	
<b>Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)</b>	55 (27–85)	61 (42–77)	51 (26–73)	
<b>Czas od diagnozy – mediana (zakres) [lata]</b>	6,6 (0,8–23,5)	6,7 (2,7–16,2)	6,5 (1,6–19,8)	
<b>Wcześniejsze użycie <math>\geq 2</math> TKI (%)</b>	98	100	100	
<b>Wcześniejsze użycie <math>\geq 3</math> TKI (%)</b>	63	89	75	
<b>Liczba wcześniej stosowanych zarejestrowanych TKI (%)</b>	<b>1</b>	bd	bd	bd
	<b>2</b>	bd	bd	bd
	<b>3</b>	bd	bd	bd
	<b>4</b>	bd	bd	bd
<b>Rodzaj wcześniej stosowanego TKI (%)</b>	<b>Imatynib</b>	100	100	100
	<b>Dazatynib</b>	86	100	100
	<b>Nilotynib</b>	56	78	62
	<b>Bozutynib</b>	12	11	0
<b>Łączny czas wcześniejszych terapii TKI w latach – mediana (zakres)</b>	bd	bd	bd	
<b>Oporność lub brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib</b>	bd	bd	bd	
<b>Brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib</b>	bd	bd	bd	
<b>Status cytogenetyczny na początku badania (%)</b>	<b>CCyR</b>	bd	bd	bd
	<b>PCyR</b>	bd	bd	bd
	<b>mniej niż PCyR</b>	bd	bd	bd
<b>Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie dazatynibem lub nilotynibem (%)</b>	<b>MHR lub lepiej</b>	bd	bd	bd
	<b>MCyR lub lepiej</b>	bd	bd	bd
	<b>MMR</b>	bd	bd	bd
<b>Ocena w skali ECOG (%)</b>	<b>0</b>	44	22	50
	<b>1</b>	51	78	12

Cortes 2012 [134]	
	2                      5                      0                      38
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Dawka dobową [mg]</b>	2, 4, 6, 8, 15, 30, 45, 60
<b>Schemat eskalacji dawki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawką początkową (dla grupy minimum 3 pacjentów) było 2 mg/dzień. Jeżeli żaden z trzech pacjentów w grupie nie doświadczył DLT, kolejni pacjenci rozpoczynali leczenie w zwiększonej dawce.</li> <li>• Jeżeli jeden z trzech pacjentów doświadczył DLT, trzech kolejnych pacjentów rozpoczynało leczenie w tej samej dawce.</li> <li>• Jeżeli żaden z trzech pacjentów w grupie nie doświadczył DLT, kolejni pacjenci rozpoczynali leczenie w zwiększonej dawce.</li> <li>• Jeżeli jeden z trzech pacjentów doświadczył DLT, trzech kolejnych pacjentów rozpoczynało leczenie w tej samej dawce.</li> <li>• Jeżeli <math>\geq 2</math> pacjentów doświadczyło DLT, eskalacja dawki jest wstrzymana, a dana dawka określana jest jako maksymalna.</li> </ul>
<b>Kointerwencje</b>	BSC w tym transfuzje krwi i jej składników, terapia cytoredukcyjna (np. hydroksymocznik), allopurynol oraz interwencje medyczne/chirurgiczne niezbędne dla polepszenia stanu zdrowia pacjentów
<b>Interwencje niedozwolone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapeutyki, immunoterapia, modyfikatory odpowiedzi biologicznej, radioterapia i/lub systemowa terapia hormonalna</li> <li>• leki immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy <math>\geq 4</math> tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki</li> <li>• środki ziołowe lub preparaty OTC zawierające składniki ziołowe w przebiegu 2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki</li> <li>• inne leki lub wyroby badane w przebiegu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki</li> <li>• produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odcinka QT</li> <li>• profilaktyczna administracja czynników stymulujących wzrost kolonii w trakcie pierwszego cyklu</li> </ul>
<b>Okres interwencji [tyg.]</b>	4 x 4-tygodniowe cykle leczenia lub do stwierdzenia progresji choroby lub do wystąpienia AE prowadzącego do przerwania leczenia
<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	2–3 tyg. skryningu, 4 x 4-tygodniowe cykle leczenia, 4 tyg. follow-up
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IVA
<b>Ocena wg NICE</b>	7/8
<b>Utrata pacjentów z badania z badania</b>	<b>CP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogółem: 10 (23%)</li> <li>• Progresja: 3 (7%)</li> <li>• AE: 5 (12%)</li> <li>• Zgon: 0 (0%)</li> </ul>
	<b>AP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogółem: 7 (78%)</li> <li>• Progresja: 1 (11%)</li> <li>• AE: 3 (33%)</li> <li>• Zgon: 1 (11%)</li> </ul>
	<b>BP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogółem: 8 (100%)</li> <li>• Progresja: 5 (62%)</li> <li>• AE: 0 (0%)</li> </ul>



Cortes 2012 [134]	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon: 1 (12%)</li> </ul>
I° punkt końcowy	Maksymalna tolerowana dawka oraz rekomendowana dzienna dawka.
Sponsor badania	Ariad Pharmaceuticals
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo (CTCAE v3.0),</li> <li>farmakokinetyka i farmakodynamika</li> <li>odpowiedź na leczenie: CHR (pacjenci z CML-CP), MHR (pacjenci z CML-AP, CML-BP i Ph+ ALL), MCyR i MMR (wszyscy pacjenci)</li> </ul>

### 19.2.2. Badania dla alloSCT

Breccia 2010 [136]		
Badanie oceniające wpływ zastosowania nilotynibu oraz dazatynibu po niepowodzeniu imatynibu na skuteczność alloSCT.		
<b>Kryteria włączenia</b>		
Dorośli pacjenci z CML Ph+ oporni na terapię imatyn bem po leczeniu TKI (nilotynibem i/lub dazatynibem) w 2. linii, u których wykonany został przeszczep alloHSC		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
bd		
<b>POPULACJA</b>		
Liczebność	12 <sup>a</sup>	
Wiek pacjentów w czasie diagnozy – mediana (zakres) [lata]	35 (16–57)	
Odsetek mężczyzn	75%	
Czas od diagnozy do otrzymania IMA – mediana (zakres) [mies.]	1 (1-96)	
Czas trwania terapii IMA – mediana (zakres) [mies.]	13,5 (6–56)	
Czas trwania terapii 2. linii – mediana (zakres) [mies.]	8 (1–17)	
Leczenie 2. linii (%)	NILO	6 (50)
	DAZA	5 (42)
	NILO→DAZA	1 (8)
Odpowiedź na leczenie 2. linii (%)	CCyR	3 (25)
	CHR	4 (33)
	PCyR	3 (25)
	MMR	1 (8)
	Brak	1 (8)

<b>Breccia 2010 [136]</b>				
		<b>CML-CP</b>	<b>CML-AP</b>	<b>CML-BP</b>
<b>Faza choroby</b>	<b>w czasie diagnozy</b>	10 (83)	1 (8)	1 (8)
	<b>w czasie rozpoczęcia terapii TKI 2. linii</b>	9 (75) <sup>b</sup>	0 (0)	3 (25)
	<b>w czasie przeszczepu</b>	8 (67) <sup>c</sup>	3 (25)	1 (8)
<b>Obecność mutacji domeny BCR-ABL w czasie przeszczepu</b>			5 (42)	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>				
<b>Interwencja</b>		alloSCT (komórki macierzyste krwi obwodowej: 50%, komórki macierzyste szpiku kostnego: 42%, komórki macierzyste krwi pępowinowej: 8%) Dawcy: zgodny dawca spokrewniony komórek macierzystych krwi obwodowej (33%), zgodny dawca niespokrewniony komórek macierzystych krwi (17%), zgodny dawca niespokrewniony komórek macierzystych szp ku kostnego (42%), zgodny dawca niespokrewniony komórek macierzystych krwi pępowinowej (8%)		
<b>Kointerwencje</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie kondycjonujące: MA (100%)</li> <li>• Leczenie profilaktyczne GvHD: CsA + MTX (83%), CsA (17%)</li> <li>• TKI po alloHCT w przypadku nawrotu choroby: BOZU (8%)</li> </ul>		
<b>Interwencje niedozwolone</b>		bd		
<b>Okres interwencji</b>		nd		
<b>Okres obserwacji – mediana(zakres) [mies.]</b>		16,5 (2-30)		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>				
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>		IVA		
<b>Ocena wg NICE</b>		4		
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>		bd		
<b>Sponsor badania</b>		University of Bologna, BolognALL, EuropeanLeukemiaNet		
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na alloSCT (hematologiczna, cytogenetyczna, molekularna)</li> <li>• Odsetek pacjentów z GvHD</li> <li>• Całkowity chimeryzm</li> <li>• Toksyczność związana z przeszczepem</li> </ul>		
a) W analizie uwzględniono 6 pacjentów w fazie CML-CP; b) Pierwsza CP u 8 pacjentów; c) Pierwsza CP u 6 pacjentów (50%)				
<b>Jabbour 2011 [137]</b>				
Badanie oceniające skuteczność przeszczepu alloSCT u pacjentów z CML lub ALL (Ph+) po uprzednim niepowodzeniu terapii TKI				
<b>Kryteria włączenia</b>				
Dorośli pacjenci z CML lub ALL Ph+, oporni na terapię TKI (imatynibem, dazatynibem, nilotynibem i/lub bozutyn bem), z mutacją BCR-ABL1, u których został wykonany przeszczep alloSC w okresie III 2004 – XI 2007				
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
bd				
<b>POPULACJA</b>				
<b>Liczebność</b>		47 <sup>a</sup>		

<b>Jabbour 2011 [137]</b>			
<b>Wiek pacjentów w czasie diagnozy – mediana (zakres) [lata]</b>	44 (19-64)		
<b>Odsetek mężczyzn</b>	57%		
<b>Czas terapii IMA – mediana (zakres) [mies.]</b>	15 (1-57)		
<b>Odpowiedź na leczenie imatynibem (%)</b>	<b>CHR</b>	20 (43)	
	<b>MCyR</b>	17 (36)	
	<b>CCyR</b>	15 (32)	
<b>Leczenie 2. linii (%)</b>	<b>NILO</b>	13 (28)	
	<b>DAZA</b>	13 (28)	
	<b>BOZU</b>	3 (6)	
<b>Odpowiedź na leczenie 2. linii (%)</b>	<b>CHR</b>	4 (14)	
	<b>MCyR</b>	8 (28)	
	<b>CCyR</b>	6 (21)	
<b>Leczenie 3. linii (%)</b>	4 (9)		
<b>Mediana czasu od diagnozy do otrzymania alloSCT (zakres) [mies.]</b>	25 (6–168)		
<b>Faza choroby w czasie alloSCT (%)</b>	<b>CP</b>	<b>pierwsza</b>	16 (34)
		<b>druga</b>	10 (21)
	<b>AP</b>	12 (26)	
	<b>BP</b>	9 (19)	
<b>Obecność mutacji domeny BCR-ABL1</b>	19 (40)		
<b>SCHEMAT BADANIA</b>			
<b>Interwencja</b>	alloSCT Dawcy: zgodne rodzeństwo (49%), zgodny dawca niespokrewniony (45%), zgodny niespokrewniony dawca krwi pępowinowej (4%); haploidentyczny rodzic (2%)		
<b>Kointerwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie kondycjonujące: meloablacja: 15 (32%), RIC (68%)</li> <li>• Leczenie profilaktyczne GvHD: TAC+ MTX(81%), TAC+MTX+PEN (8,5%), TAC+MYCMO (8,5%)</li> <li>• Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów</li> <li>• Antytymocytowa globulina dla pacjentów otrzymujących przeszczep od dawcy niespokrewnionego</li> <li>• TKI po alloHSCT podawano wyłącznie w przypadku nawrotu choroby</li> </ul>		
<b>Interwencje niedozwolone</b>	bd		
<b>Okres interwencji</b>	nd		
<b>Okres obserwacji – mediana (zakres) [mies.]</b>	22 (5-53)		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IVA		
<b>Ocena wg NICE</b>	4		
<b>I° punkt końcowy</b>	bd		
<b>Sponsor badania</b>	bd		

### Jabbour 2011 [137]

#### Parametry podlegające ocenie w badaniu

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS)
- Odpowiedź na alloSCT (cytogenetyczna i molekularna)
- Odsetek pacjentów z CR po alloSCT
- Nawrót
- Zgon
- Odsetek pacjentów z GvHD
- Toksyczność związana z przeszczepem
- Chimeryzm hematopoetyczny i mieszany

a) Wyniki analizowano wyłącznie dla 16 pacjentów z CP (pierwszą), nie podano dla nich osobnej charakterystyki.

### Nair 2015 [138]

Badanie oceniające skuteczność przeszczepu alloSCT w odniesieniu do przeżycia u pacjentów z CML-CP po niepowodzeniu terapii TKI oraz pacjentów z CML w fazie zaawansowanej (AP/BP). Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie wyniki dla CML-CP

#### Kryteria włączenia

Dorośli pacjenci z CML-CP po niepowodzeniu lub z nietolerancją na uprzednią terapię TKI lub pacjenci w zaawansowanej fazie CML (AP/BP) podczas diagnozy, u których wykonany został alloSCT w okresie I 2002 – IV 2013

#### Kryteria wykluczenia

Pacjenci, którzy nie byli leczeni TKI

#### POPULACJA

	Ogółem	Po niepowodzeniu TKI
<b>Liczebność</b>	51	32 <sup>a</sup>
<b>Wiek pacjentów w czasie przeszczepu – mediana (zakres) [lata]</b>	45 (22–63)	45 (22–61)
<b>Odsetek mężczyzn</b>	67%	66%
<b>Mediana czasu od otrzymania IMA do alloSCT (zakres) [mies.]</b>	9,1 (1,2–142,6)	16 (3,4–142,6)
<b>Mediana czasu od diagnozy do alloSCT (zakres) [mies.]</b>	10,2 (1,9–144,7)	16,4 (5,7–144,7)
<b>Leczenie przed alloSCT (%)</b>	<b>IMA</b>	22 (43)
	<b>IMA + TKI</b>	10 (20)
	<b>IMA + CHT ± TKI</b>	19 (37)
<b>Odpowiedź na leczenie IMA (%)</b>	<b>CHR</b>	21 (41)
	<b>MCyR</b>	19 (37)
	<b>CCyR</b>	11 (22)
<b>Faza choroby w czasie alloSCT (%)</b>	<b>CP1</b>	17 (33)
	<b>Zaawansowana</b>	34 (67)
<b>Obecność mutacji domeny BCR-ABL</b>	4/23 <sup>b</sup> (17)	

#### SCHEMAT BADANIA

#### Interwencja

alloSCT (komórki macierzyste krwi obwodowej: 84% lub szpiku kostnego: 16%)  
Dawca: spokrewniony (47%), niespokrewniony (53%)

<b>Nair 2015 [138]</b>	
<b>Kointerwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie kondycjonujące: MA (94%), RIC (6%)</li> <li>• Leczenie profilaktyczne GvHD</li> <li>• •Terapia po alloHSCT w przypadku nawrotu choroby: IM (8%), DAZA (8%), DAZA+CT (6%), PONA (2%), DAZA + DLI (4%), NILO + DLI (2%), IMA + DLI (2%), DLI (2%), wycofanie terapii immunosupresyjnej (2%)</li> </ul>
<b>Interwencje niedozwolone</b>	bd
<b>Okres interwencji</b>	nd
<b>Okres obserwacji – mediana (zakres) [mies.]</b>	71,9 (12,9–139,9)
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IVA
<b>Ocena wg NICE</b>	6
<b>I° punkt końcowy</b>	bd
<b>Sponsor badania</b>	bd
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite</li> <li>• Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS)</li> <li>• Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM)</li> <li>• Nawrót</li> <li>• CMR</li> <li>• GvHD</li> </ul>

DLI – infuzja limfocytów dawcy (donor lymphocyte infusion). a) w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji TKI, u których alloSCT wykonano w CP; b) tylko u takiej liczby pacjentów wykonano badania w kierunku mutacji.

<b>Nicolini 2011</b>					
Retrospektywna analiza wpływu alloSCT na przeżycie u pacjentów z CML lub ALL Ph+					
<b>Kryteria włączenia</b>					
Dorośli pacjenci z CML i ALL Ph+, oporni na terapię TKI, z mutacją T315I BCR-ABL wykrytą w latach 1999-2010					
<b>Kryteria wykluczenia</b>					
bd					
<b>POPULACJA</b>					
<b>Liczebność</b>	64				
<b>Wiek w czasie diagnozy – mediana (zakres)</b>	43 (16-67)				
<b>Wiek w czasie wykrycia T315I – mediana (zakres)</b>	44 (22-66)				
<b>Wiek w czasie przeszczepu – mediana (zakres)</b>	46 (22-68)				
<b>Płeć (% mężczyzn)</b>	73,5				
	<b>CML-CP</b>	<b>CML-AP</b>	<b>CML-BP</b>	<b>ALL Ph+</b>	<b>bd</b>
<b>Faza choroby</b>					
<b>w czasie diagnozy</b>	42 (65%)	1 (1,5%)	4 (6%)	5 (8%)	12 (19%)
<b>w czasie rozpoczęcia terapii imatinibem</b>	36 (56%)	4 (6%)	4 (6%)	5 (8%)	15 (24%)
<b>w czasie wykrycia T315I</b>	18 (28%)	10 (16%)	15 (23%)	3 (5%)	18 (28%)
<b>w czasie przeszczepu</b>	33 (51,5%)	9 (14%)	17 (26%)	4 (6%)	4 (6%)

<b>Nicolini 2011</b>		
<b>Czas od diagnozy do rozpoczęcia terapii imatynibem – mediana (zakres) [mies.]</b>	4 (0-823)	
<b>Czas od diagnozy do wykrycia T315I – mediana (zakres) [mies.]</b>	51,6 (0-396)	
<b>Czas od rozpoczęcia terapii imatynibem do wykrycia T315I – mediana (zakres) [mies.]</b>	37,8 (5,3-183)	
<b>Czas od wykrycia T315I do przeszczepu – mediana (zakres) [mies.]</b>	16,3 (-28-204) <sup>a</sup>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>		
<b>Interwencja</b>	alloSCT (komórki macierzyste krwi obwodowej lub szpiku)	
<b>Kointerwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie kondycjonujące</li> <li>• Infuzje limfocytów</li> </ul>	
<b>Interwencje niedozwolone</b>	bd	
<b>Okres interwencji</b>	bd	
<b>Okres obserwacji – mediana (zakres) [mies.]</b>	<b>od wykrycia T315I</b>	52
	<b>od przeszczepu</b>	26 (1,8-154,5)
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IVA	
<b>Ocena wg NICE</b>	3	
<b>I° punkt końcowy</b>	bd	
<b>Sponsor badania</b>	bd	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>	

a) U jednego pacjenta wykryto T315I po pierwszym alloSCT.

<b>Piekarska 2015 [140]</b>				
Prospektywna analiza wpływu terapii TKI II generacji (dazatynib, nilotyn b lub obydwu) stosowanych w leczeniu $\geq 2$ . linii przed alloSCT na rezultaty przeszczepu u pacjentów z CML				
<b>Kryteria włączenia</b>				
Pacjenci z CML poddani alloSCT poprzedzonym terapią IMA oraz $\geq 1$ TKI II generacji; leczenie TKI zakończone co najmniej 2 dni przed przeszczepem, wykonanym w okresie II 2008 – XI 2013				
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
bd				
<b>POPULACJA</b>				
<b>Liczebność</b>	28			
<b>Wiek w czasie przeszczepu – mediana (zakres)</b>	48 (29–68)			
<b>Płeć (% mężczyzn)</b>	46			
<b>Faza choroby</b>	<b>w czasie diagnozy</b>	<b>CML-CP</b> 20 (72%)	<b>CML-AP</b> 4 (14%)	<b>CML-BP</b> 4 (14%)
	<b>w czasie rozpoczęcia terapii 2. linii</b>	20 (72%)	2 (7%)	6 (21%)

<b>Piekarska 2015 [140]</b>			
<b>w czasie przeszczepu</b>	14 (50%)	8 (29%)	6 (21%)
<b>Czas trwania terapii 2. linii</b>	14 (2-60)		
<b>SCHEMAT BADANIA</b>			
<b>Interwencja</b>	alloSCT komórki macierzyste krwi obwodowej (86%) lub szpiku (14%)		
<b>Kointerwencje</b>	Leczenie kondycjonujące: chemioterapia mieloablacyjna: (54%) Zredukowane kondycjonowanie: 46% Immunosupresanty: MTX + CsA (36%) MTX + CsA + antytymocytowa globulina (64%)		
<b>Interwencje niedozwolone</b>	bd		
<b>Okres interwencji</b>	bd		
<b>od przeszczepu</b>	19 (3–66)		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IVA		
<b>Ocena wg NICE</b>	5		
<b>I° punkt końcowy</b>	bd		
<b>Sponsor badania</b>	bd		
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	Odpowiedź molekularna, przeżycie, czas do progresji, nawroty, AE i GvHD		

### 19.2.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 70.  
Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE)

Ocena	PACE	Cortes 2011	Jabbour 2011	Breccia 2009	Nicolini 2011	Nair 2015	Piekarska 2015
1 Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	0	1	1	0	1
2 Czy cel / hipoteza badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
3 Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	0	0	0	1	0
4 Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	0	1	1
5 Czy badanie było prospektywne?	1	1	0	0	0	0	1
6 Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	1	0
7 Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
8 Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	0	0	1	0
<b>Suma</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

### 19.3. Definicje poszczególnych punktów końcowych

Tabela 71.  
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

PK	Definicja	Badanie
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	Brak metafaz Ph <sup>+</sup> <sup>a</sup>	PACE
		Cortes 2012
		Breccia 2010
		Jabbour 2011
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	1% do 35% <sup>b</sup> metafaz Ph <sup>+</sup> <sup>a</sup>	PACE
		Cortes 2012
Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) i częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	PACE
		Cortes 2012
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	WBC ≤ULN, płytki krwi <450 000/mm <sup>3</sup> dla CML-CP lub <100 000/mm <sup>3</sup> dla AP/CML-BP, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) ≥1000/mm <sup>3</sup> dla AP/CML-BP, brak obecności blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, odsetek mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej <5%, odsetek bazofilii we krwi obwodowej <5%, brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii)	PACE
		Cortes 2012
Większa odpowiedź hematologiczna (MaHR)	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)	PACE
		Cortes 2012
Brak objawów białaczki (NEL)	WBC ≤ULN, brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, ≤5% blastów w szpiku kości, <5% mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej, brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii); spełnienie jednego z poniższych kryteriów: płytki <100 000/mm <sup>3</sup> lub 500/mm <sup>3</sup> ≤ ANC <10 0/mm <sup>3</sup>	PACE
Całkowita odpowiedź molekularna (CMR)	Brak BCR-ABL1	Jabbour 2011
Większa odpowiedź molekularna (MMR)	BCR-ABL [IS] ≤0,1%	PACE
		Piekarska 2015
Odpowiedź molekularna 4 (MR4)	Wykrywalny (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] ≤0,01% lub niewykrywalny BCR-ABL w cDNA z transkryptami ABL ≥10 000.	PACE
		Cortes 2012
Odpowiedź molekularna 4.5 (MR4.5)	Wykrywalny (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] ≤0.0032% lub niewykrywalny BCR-ABL w cDNA z transkryptami ABL ≥32 000	PACE
		Cortes 2012
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od rozpoczęcia danej interwencji (TKI lub alloSCT w zależności od badania) do wystąpienia zgonu <sup>c</sup>	PACE
		Jabbour 2011
		Nair 2015
		Nicolini 2011
		Piekarska 2015



PK	Definicja	Badanie
<b>Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS)</b>	Czas od przeprowadzenia SCT do wystąpienia zgonu <sup>e</sup> lub nawrotu choroby.	Jabbour 2011 Nair 2015
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do spełnienia kryteriów progresji lub wystąpienia zgonu	PACE
<b>Nawrót</b>	Hematologiczny: powrót leukocytozy w krwi obwodowej lub szpiku kostnym z nieprawidłowym różnicowaniem komórek, potwierdzony badaniem cytogenetycznym. Cytogenetyczny: powrót do $\geq 1$ metafaz Ph+ wykrywalny w badaniu cytogenetycznym. Molekularny: powrót do pozytywnego wyniku badania RT-PCR (lub ilościowego PCR), powtórzonego dwukrotnie w odstępie przynajmniej 1 mies.	Nair 2015
	Jakiegokolwiek hematologiczne, cytogenetyczne lub molekularne objawy choroby, wymagające dodatkowego leczenia po alloSCT (TKI lub infuzja limfocytów dawcy)	Piekarska 2015
	bd	Breccia 2010 Jabbour 2011
<b>Progresja z fazy CP</b>	Zgon, rozwój fazy AP lub BP, utrata CHR (potwierdzona w badaniach morfologii krwi przeprowadzonych w co najmniej 4 tygodniowym odstępie), utrata MCyR, wzrost WBC ( $WBC > 20\,000/mm^3$ w 2 badaniach przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 4 tygodni) u pacjentów bez CHR, spełnione przynajmniej 1 z następujących kryteriów: $\geq 15\%$ blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym, $\geq 20\%$ blastów we krwi obwodowej, $\geq 30\%$ blastów i promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym.	PACE
<b>Progresja z fazy AP</b>	Zgon, potwierdzony rozwój fazy BP, utrata większej lub mniejszej odpowiedzi hematologicznej w przeciągu 2 tygodni, brak spadku odsetka blastów w krwi obwodowej lub szpiku kostnym ( <i>względem baseline</i> ) podczas ocen stanu zdrowia w przeciągu 4 tygodni.	PACE
<b>Progresja z fazy BP</b>	Zgon, wzrost blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym w przeciągu 4 tygodni.	PACE

a) W przynajmniej 20 metafazach komórek  $\pm 1\%$  w zależności od badania. W przypadku badania Nair 2015, także czas do ostatniego kontaktu z pacjentem.

## 19.4. Dodatkowe wyniki badania PACE

### 19.4.1. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa z badania PACE

#### 19.4.1.1. Poszczególne rodzaje AE

Tabela 72.

AE z podziałem na zdarzenia występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów (lub AE w stopniu  $\geq 3$ . Raportowane u  $\geq 1\%$  leczonych) w badaniu PACE

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		CML-CP N=270		CML-AP N=85		CML-BP/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$	Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$	Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$	Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$
<b>AE ogółem</b>								
Liczba pacjentów z $\geq 1$ AE	448 (99,8)	391 (87,1)	269 (99,6)	229 (84,8)	85 (100,0)	76 (89,4)	94 (100,0)	86 (91,5)
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>								
Ogółem	280 (62,4)	89 (19,8)	160 (59,3)	32 (11,8)	62 (72,9)	24 (28,2)	58 (61,7)	33 (35,1)
Infekcja górnych dróg oddechowych	49 (10,9)	3 (0,7)	30 (11,1)	2 (0,7)	11 (12,9)	0	8 (8,5)	1 (1,1)
Zapalenie nosogardzieli	45 (10,0)	0	28 (10,4)	0	14 (16,5)	0	3 (3,2)	0
Zakażenie dróg moczowych	43 (9,6)	5 (1,1)	27 (10,0)	3 (1,1)	12 (14,1)	1 (1,2)	4 (4,3)	1 (1,1)
Zapalenie płuc	38 (8,5)	28 (6,2)	15 (5,6)	12 (4,4)	11 (12,9)	8 (9,4)	12 (12,8)	8 (8,5)
Zapalenie tkanki łącznej	18 (4,0)	6 (1,3)	7 (2,6)	2 (0,7)	4 (4,7)	2 (2,4)	7 (7,4)	2 (2,1)
Posocznica	11 (2,4)	11 (2,4)	3 (1,1)	3 (1,1)	2 (2,4)	2 (2,4)	6 (6,4)	6 (6,4)
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>								
Ogółem	81 (18,0)	55 (12,2)	27 (10,0)	15 (5,5)	21 (24,7)	13 (15,3)	33 (35,1)	27 (28,7)
Progresja nowotworu	40 (8,9)	39 (8,7)	7 (2,6)	7 (2,6)	10 (11,8)	9 (10,6)	23 (24,5)	23 (24,5)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>								
Ogółem	143 (31,8)	93 (20,7)	62 (23,0)	33 (12,2)	34 (40,0)	20 (23,5)	47 (50,0)	40 (42,6)
Anemia	100 (22,3)	67 (14,9)	44 (16,3)	25 (9,3)	27 (31,8)	16 (18,8)	29 (30,9)	26 (27,7)
Gorączka neutropeniczna	23 (5,1)	23 (5,1)	3 (1,1)	3 (1,1)	4 (4,7)	4 (4,7)	16 (17,0)	16 (17,0)
Leukocytoza	14 (3,1)	8 (1,8)	10 (3,7)	5 (1,9)	1 (1,2)	0	3 (3,2)	3 (3,2)
Pancytopenia	9 (2,0)	8 (1,8)	2 (0,7)	2 (0,8)	3 (3,5)	2 (2,4)	4 (4,3)	4 (4,3)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		CML-CP N=270		CML-AP N=85		CML-BP/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
<b>Metabolizm i zaburzenia odżywiania</b>								
<b>Ogółem</b>	187 (41,6)	59 (13,1)	105 (38,9)	32 (11,8)	36 (42,4)	8 (9,4)	46 (48,9)	19 (20,2)
<b>Zmniejszony apetyt</b>	57 (12,7)	2 (0,4)	30 (11,1)	1 (0,4)	12 (14,1)	1 (1,2)	15 (16,0)	0
<b>Hipokaliemia</b>	38 (8,5)	8 (1,8)	17 (6,3)	3 (1,1)	6 (7,1)	0	15 (16,0)	5 (5,3)
<b>Hiperurykemia</b>	29 (6,5)	11 (2,5)	17 (6,3)	7 (2,6)	5 (5,9)	0	7 (7,4)	4 (4,3)
<b>Hiperglikemia</b>	27 (6,0)	9 (2,0)	15 (5,6)	6 (2,2)	7 (8,2)	1 (1,2)	5 (5,3)	2 (2,1)
<b>Hipokalcemia</b>	26 (5,8)	8 (1,7)	7 (2,6)	1 (0,4)	9 (10,6)	3 (3,5)	10 (10,6)	4 (4,3)
<b>Hipofosfatemia</b>	25 (5,6)	6 (1,3)	14 (5,2)	3 (1,1)	5 (5,9)	0	6 (6,4)	3 (3,2)
<b>Hiponatremia</b>	21 (4,7)	12 (2,6)	13 (4,8)	8 (3,0)	5 (5,9)	3 (3,5)	3 (3,2)	0
<b>Odwodnienie</b>	18 (4,0)	9 (2,0)	12 (4,4)	5 (1,9)	2 (2,4)	1 (1,2)	4 (4,3)	3 (3,2)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
<b>Ogółem</b>	101 (22,5)	5 (1,1)	46 (17,0)	3 (1,1)	31 (36,5)	0	24 (25,5)	2 (2,1)
<b>Bezsенność</b>	48 (10,7)	0	28 (10,4)	0	10 (11,8)	0	10 (10,6)	0
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
<b>Ogółem</b>	268 (59,7)	48 (10,7)	174 (64,4)	29 (10,7)	50 (58,8)	10 (11,8)	44 (46,8)	9 (9,6)
<b>Ból głowy</b>	164 (36,5)	10 (2,2)	112 (41,5)	8 (3,0)	25 (29,4)	0	27 (28,7)	2 (2,1)
<b>Zawroty głowy</b>	51 (11,4)	1 (0,2)	39 (14,4)	1 (0,4)	8 (9,4)	0	4 (4,3)	0
<b>Omdlenie</b>	7 (1,6)	5 (1,1)	4 (1,5)	2 (0,7)	3 (3,5)	3 (3,5)	0	0
<b>Zaburzenia serca</b>								
<b>Ogółem</b>	118 (26,3)	57 (12,7)	63 (23,3)	35 (13,0)	25 (29,4)	6 (7,1)	30 (31,9)	16 (17,1)
<b>Migotanie przedsionków</b>	26 (5,8)	13 (2,9)	15 (5,6)	9 (3,3)	2 (2,4)	0	9 (9,6)	4 (4,3)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		CML-CP N=270		CML-AP N=85		CML-BP/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
<b>Dławica piersiowa</b>	19 (4,2)	5 (1,1)	14 (5,2)	5 (1,9)	3 (3,5)	0	2 (2,1)	0
<b>Wysięk osierdziowy</b>	17 (3,8)	4 (0,8)	7 (2,6)	2 (0,7)	3 (3,5)	0	7 (7,4)	2 (2,1)
<b>Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego</b>	16 (3,6)	14 (3,1)	10 (3,7)	10 (3,7)	4 (4,7)	2 (2,4)	2 (2,1)	2 (2,1)
<b>Niewydolność serca</b>	11 (2,4)	10 (2,2)	5 (1,9)	4 (1,5)	2 (2,4)	2 (2,4)	4 (4,3)	4 (4,3)
<b>Zastoinowa niewydolność serca</b>	11 (2,4)	8 (1,7)	7 (2,6)	5 (1,9)	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,2)	2 (2,2)
<b>Choroba wieńcowa</b>	11 (2,4)	9 (2,0)	7 (2,6)	7 (2,6)	3 (3,5)	2 (2,4)	1 (1,1)	0
<b>Tachykardia</b>	11 (2,4)	1 (0,2)	3 (1,1)	0	1 (1,2)	0	7 (7,4)	1 (1,1)
<b>Kołatanie serca</b>	9 (2,0)	0	5 (1,9)	0	3 (3,5)	0	1 (1,1)	0
<b>Bradykardia</b>	7 (1,6)	2 (0,4)	4 (1,5)	2 (0,7)	2 (2,4)	0	1 (1,1)	0
<b>Bradykardia zatokowa</b>	5 (1,1)	1 (0,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	0	0	0	0
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>								
<b>Ogółem</b>	186 (41,4)	75 (16,7)	122 (45,2)	48 (17,8)	32 (37,6)	12 (14,1)	32 (34,0)	15 (16,0)
<b>Nadciśnienie</b>	118 (26,3)	43 (9,6)	80 (29,6)	29 (10,7)	18 (21,2)	7 (8,2)	20 (21,3)	7 (7,4)
<b>Niedociśnienie</b>	12 (2,7)	5 (1,1)	6 (2,2)	2 (0,7)	2 (2,4)	1 (1,2)	4 (4,3)	2 (2,1)
<b>Choroba okluzyjna tętnic obwodowych</b>	12 (2,7)	10 (2,2)	11 (4,1)	9 (3,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	0	0
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	10 (2,2)	5 (1,1)	6 (2,2)	3 (1,1)	1 (1,2)	0	3 (3,2)	2 (2,1)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>								
<b>Ogółem</b>	230 (51,2)	38 (8,4)	123 (45,6)	17 (6,3)	48 (56,5)	8 (9,4)	59 (62,8)	13 (13,8)
<b>Kaszel</b>	73 (16,3)	0	41 (15,2)	0	19 (22,4)	0	13 (13,8)	0
<b>Duszność</b>	73 (16,3)	13 (2,9)	42 (15,6)	0	17 (20,0)	2 (2,4)	14 (14,9)	3 (3,2)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		CML-CP N=270		CML-AP N=85		CML-BP/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
<b>Wysięk w opłucnej</b>	34 (7,6)	6 (1,3)	10 (3,7)	3 (1,1)	10 (11,8)	2 (2,4)	14 (14,9)	1 (1,1)
<b>Zatorowość płucna</b>	6 (1,3)	5 (1,1)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (1,2)	0	3 (3,2)	3 (3,2)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>								
<b>Ogółem</b>	369 (82,2)	98 (21,8)	222 (82,2)	62 (23)	71 (83,5)	16 (18,8)	76 (80,9)	18 (19,1)
<b>Ból w jamie brzusznej</b>	185 (41,2)	38 (8,5)	119 (44,1)	25 (9,3)	35 (41,2)	7 (8,2)	31 (33,0)	6 (6,4)
<b>Zaparcie</b>	165 (36,7)	10 (2,2)	107 (39,6)	7 (2,6)	24 (28,2)	2 (2,4)	34 (36,2)	1 (1,1)
<b>Nudności</b>	125 (27,8)	5 (1,1)	71 (26,3)	4 (1,5)	26 (30,6)	0	28 (29,8)	1 (1,1)
<b>Biegunka</b>	92 (20,5)	8 (1,8)	50 (18,5)	3 (1,1)	25 (29,4)	2 (2,4)	17 (18,1)	3 (3,2)
<b>Wymioty</b>	92 (20,5)	6 (1,3)	46 (17,0)	5 (1,9)	22 (25,9)	0	24 (25,5)	1 (1,1)
<b>Zapalenie trzustki</b>	30 (6,7)	25 (5,6)	20 (7,4)	18 (6,7)	7 (8,2)	5 (5,9)	3 (3,2)	2 (2,1)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
<b>Ogółem</b>	348 (77,5)	49 (10,9)	219 (81,1)	28 (10,4)	67 (78,8)	14 (16,5)	62 (66,0)	7 (7,4)
<b>Wysypka</b>	182 (40,5)	18 (4,0)	121 (44,8)	10 (3,7)	32 (37,6)	4 (4,7)	29 (30,9)	4 (4,3)
<b>Sucha skóra</b>	159 (35,4)	10 (2,2)	110 (40,7)	8 (3,0)	25 (29,4)	1 (1,2)	24 (25,5)	1 (1,1)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>								
<b>Ogółem</b>	319 (71,0)	40 (8,9)	205 (75,9)	28 (10,4)	60 (70,6)	7 (8,2)	54 (57,4)	5 (5,3)
<b>Bóle stawów</b>	124 (27,6)	9 (2,0)	81 (30,0)	8 (3,0)	27 (31,8)	1 (1,2)	16 (17,0)	0
<b>Bóle mięśni</b>	94 (20,9)	3 (0,7)	64 (23,7)	3 (1,1)	17 (20,0)	0	13 (13,8)	0
<b>Ból kończyn</b>	79 (17,6)	6 (1,3)	53 (19,6)	6 (2,2)	15 (17,6)	0	11 (11,7)	0
<b>Ból pleców</b>	76 (16,9)	6 (1,3)	51 (18,9)	3 (1,1)	11 (12,9)	2 (2,4)	14 (14,9)	1 (1,1)
<b>Ból kości</b>	56 (12,5)	6 (1,3)	34 (12,6)	1 (0,4)	12 (14,1)	2 (2,4)	10 (10,6)	3 (3,2)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		CML-CP N=270		CML-AP N=85		CML-BP/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
<b>Skurcze mięśni</b>	47 (10,5)	0	35 (13,0)	0	5 (5,9)	0	7 (7,4)	0
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	38 (8,5)	5 (1,1)	25 (9,3)	4 (1,5)	6 (7,1)	0	7 (7,4)	1 (1,1)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>								
<b>Ogółem</b>	312 (69,5)	45 (9,9)	178 (65,9)	21 (7,8)	66 (77,6)	10 (11,8)	68 (72,3)	12 (12,8)
<b>Zmęczenie</b>	131 (29,2)	12 (2,7)	78 (28,9)	6 (2,2)	29 (34,1)	3 (3,5)	24 (25,5)	3 (3,2)
<b>Gorączka</b>	128 (28,5)	10 (2,2)	66 (24,4)	3 (1,1)	33 (38,8)	5 (5,9)	29 (30,9)	2 (2,1)
<b>Obrzęk obwodowy</b>	75 (16,7)	2 (0,4)	41 (15,2)	2 (0,7)	16 (18,8)	0	18 (19,1)	0
<b>Astenia</b>	65 (14,5)	10 (2,2)	43 (15,9)	5 (1,9)	11 (12,9)	3 (3,5)	11 (11,7)	2 (2,1)
<b>Ból</b>	47 (10,5)	3 (0,7)	25 (9,3)	1 (0,4)	10 (11,8)	0	12 (12,8)	2 (2,1)
<b>Dreszcze</b>	42 (9,4)	1 (0,2)	22 (8,1)	0	9 (10,6)	0	11 (11,7)	1 (1,1)
<b>Nieprawidłowości badań laboratoryjnych</b>								
<b>Ogółem</b>	338 (75,3)	252 (56,2)	212 (78,5)	145 (53,7)	66 (77,6)	57 (67,1)	60 (63,8)	50 (53,2)
<b>Zmniejszona liczba płytek krwi</b>	197 (43,9)	160 (35,6)	121 (44,8)	95 (35,2)	45 (52,9)	37 (43,5)	31 (33,0)	28 (29,8)
<b>Zmniejszona liczba neutrofilii</b>	112 (24,9)	99 (22,0)	52 (19,3)	44 (16,3)	31 (36,5)	31 (36,5)	29 (30,9)	24 (25,5)
<b>Zwiększona aktywność lipazy</b>	92 (20,5)	53 (11,8)	68 (25,2)	32 (11,9)	12 (14,1)	11 (12,9)	12 (12,8)	10 (10,6)
<b>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</b>	73 (16,3)	20 (4,4)	44 (16,3)	12 (4,5)	17 (20,0)	3 (3,5)	12 (12,8)	5 (5,3)
<b>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</b>	65 (14,5)	16 (3,6)	38 (14,1)	6 (2,2)	14 (16,5)	4 (4,7)	13 (13,8)	6 (6,4)
<b>Zwiększony poziom amylazy</b>	32 (7,1)	11 (2,4)	20 (7,4)	5 (1,9)	7 (8,2)	3 (3,5)	5 (5,3)	3 (3,2)
<b>Zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy</b>	30 (6,7)	11 (2,4)	19 (7,0)	7 (2,6)	9 (10,6)	3 (3,5)	2 (2,1)	1 (1,1)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		CML-CP N=270		CML-AP N=85		CML-BP/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zmniejszona liczba białych krwinek	21 (4,7)	14 (3,1)	12 (4,4)	8 (3,0)	8 (9,4)	5 (5,9)	1 (1,1)	1 (1,1)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	17 (3,8)	6 (1,3)	6 (2,2)	1 (0,4)	8 (9,4)	3 (3,5)	3 (3,2)	2 (2,1)
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	13 (2,9)	6 (1,3)	7 (2,6)	2 (0,7)	1 (1,2)	0	5 (5,3)	4 (4,3)

Podział AE zgodnie z klasyfikacją MedRA ver 16.0, stopień ciężkości zgodnie z NCI CTCAE ver. 4.0.

W tabeli przedstawiono AE dowolnego występujące u >10% pacjentów lub AE w stopniu ≥3. Występujące u ≥1% leczonych. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

## 19.4.1.2. Poszczególne rodzaje SAE

Tabela 73.  
SAE występujące podczas leczenia u  $\geq 1\%$  pacjentów w badaniu PACE

SAE	Ogółem n/N (%)	CML-CP n/N (%)	CML-AP n/N (%)	CML-BP/ALL Ph+ n/N (%)
Progresja nowotworu	38/499 (8,5)	7/270 (2,6)	9/85 (10,6)	22/94 (23,4)
Zapalenie płuc	29/499 (6,5)	12/270 (4,4)	8/85 (9,4)	9/94 (9,6)
Zapalenie trzustki	25/499 (5,6)	18/270 (6,7)	5/85 (5,9)	2/94 (2,1)
Gorączka	19/499 (4,2)	7/270 (2,6)	8/85 (9,4)	4/94 (4,3)
Ból w jamie brzusznej	18/499 (4,0)	10/270 (3,7)	4/85 (4,7)	4/94 (4,3)
Ostry zawał serca/zawał serca	16/499 (3,6)	10/270 (3,7)	4/85 (4,7)	2/94 (2,1)
Migotanie przedsionków	15/499 (3,3)	10/270 (3,7)	0	5/94 (5,3)
Anemia	15/499 (3,3)	6/270 (2,2)	4/85 (4,7)	5/94 (5,3)
Zmniejszona liczba płytek krwi	14/499 (3,1)	4/270 (1,5)	6/85 (7,1)	4/94 (4,3)
Gorączka neutropeniczna	13/499 (2,9)	1/270 (0,4)	2/85 (2,4)	10/94 (10,6)
Choroba wieńcowa	9/499 (2,0)	7/270 (2,6)	2/85 (2,4)	0
Epizod naczyniowo-mózgowy	9/499 (2,0)	7/270 (2,6)	2/85 (2,4)	0
Nadciśnienie	9/499 (2,0)	7/270 (2,6)	2/85 (2,4)	0
Posocznica	8/499 (1,8)	2/270 (0,7)	2/85 (2,4)	4/94 (4,3)
Niewydolność serca	8/499 (1,8)	2/270 (0,7)	2/85 (2,4)	4/94 (4,3)
Zastoinowa niewydolność serca	8/499 (1,8)	5/270 (1,9)	1/85 (1,2)	2/94 (2,1)
Zwiększona aktywność lipazy	8/499 (1,8)	6/270 (2,2)	1/85 (1,2)	1/94 (1,1)
Biegunka	7/499 (1,6)	3/270 (1,1)	2/85 (2,4)	2/94 (2,1)
Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	7/499 (1,6)	6/270 (2,2)	1/85 (1,2)	0
Duszność	7/499 (1,6)	6/270 (2,2)	1/85 (1,2)	0
Odwodnienie	7/499 (1,6)	3/270 (1,1)	1/85 (1,2)	3/94 (3,2)
Zapalenie tkanki łącznej	6/499 (1,3)	2/270 (0,7)	2/85 (2,4)	2/94 (2,1)
Zakażenie dróg moczowych	6/499 (1,3)	4/270 (1,5)	1/85 (1,2)	1/94 (1,1)
Dławica piersiowa	6/499 (1,3)	6/270 (2,2)	0	0
Wysięk osierdziowy	6/499 (1,3)	3/270 (1,1)	1/85 (1,2)	2/94 (2,1)
Pancytopenia	6/499 (1,3)	1/270 (0,4)	2/85 (2,4)	3/94 (3,2)
Zmniejszona liczba neutrofilii	6/499 (1,3)	2/270 (0,7)	1/85 (1,2)	3/94 (3,2)
Wysięk w opłucnej	6/499 (1,3)	2/270 (0,7)	2/85 (2,4)	2/94 (2,1)
Ostra niewydolność nerek	6/499 (1,3)	2/270 (0,7)	2/85 (2,4)	2/94 (2,1)
Zakażenie jelita grubego <i>C. difficile</i>	5/499 (1,1)	1/270 (0,4)	2/85 (2,4)	2/94 (2,1)
Zaparcie	5/499 (1,1)	4/270 (1,5)	1/85 (1,2)	0
Zakrzepica żył głębokich	5/499 (1,1)	4/270 (1,5)	0	1/94 (1,1)



SAE	Ogółem n/N (%)	CML-CP n/N (%)	CML-AP n/N (%)	CML-BP/ALL Ph+ n/N (%)
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	5/499 (1,1)	3/270 (1,1)	2/85 (2,4)	0
Zatorowość płucna	5/499 (1,1)	2/270 (0,7)	1/85 (1,2)	2/94 (2,1)
Zatrzymanie akcji serca	4/499 (0,9)	3/270 (1,1)	0	1/94 (1,1)
Kryza blastyczna białaczki szpikowej	4/499 (0,9)	0	2/85 (2,4)	2/94 (2,1)
Niedokrwienie obwodowe	4/499 (0,9)	3/270 (1,1)	0	1/94 (1,1)
Wstrząs septyczny	3/499 (0,7)	0	1/85 (1,2)	2/94 (2,1)
Niewydolność oddechowa	3/499 (0,7)	0	2/85 (2,4)	1/94 (1,1)
Krwak podtwardówkowy	3/499 (0,7)	1/270 (0,4)	2/85 (2,4)	0
Niedrożność jelita cienkiego	2/499 (0,4)	1/270 (0,4)	0	1/94 (1,1)
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	2/499 (0,4)	0	1/85 (1,2)	1/94 (1,1)
Niedokrwienie mózgu	2/499 (0,4)	0	1/85 (1,2)	1/94 (1,1)
Niewydolność wielonarządowa	2/499 (0,4)	0	0	2/94 (2,1)
Urazowy krwotok wewnątrzczaszkowy	2/499 (0,4)	0	1/85 (1,2)	1/94 (1,1)
Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy	1/499 (0,2)	0	0	1/94 (1,1)
Pneumocystoza	1/499 (0,2)	1/270 (0,4)	0	0
Grzybicze zapalenie płuc	1/499 (0,2)	0	1/85 (1,2)	0
Krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka	1/499 (0,2)	0	0	1/94 (1,1)
Przerzuty białaczki do ośrodkowego układu nerwowego	1/499 (0,2)	0	0	1/94 (1,1)
Przerzuty białaczki do opon mózgowych	1/499 (0,2)	0	1/85 (1,2)	0
Obrzęk mózgu	1/499 (0,2)	0	0	1/94 (1,1)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1/499 (0,2)	0	0	1/94 (1,1)
Krwotoczny zawał mózgu	1/499 (0,2)	1/270 (0,4)	0	0
Zespół nadlepkkości	1/499 (0,2)	0	0	1/94 (1,1)

## 19.5. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ponatynibu

W toku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 badania, dotyczące podawania ponatynibu po niepowodzeniu/nietolerancji innych leków z grupy TKI, a które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy klinicznej gdyż opublikowano je wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę oraz wyniki wspomnianych prac (Tabela 74).

**Tabela 74.**  
**Dodatkowe badania dla ponatynibu (opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych)**

Badanie	N	Charakterystyka populacji --- interwencji	Faza	Wyniki		Przerwanie terapii	Typ badania ocena wg NICE
				Skuteczność	Bezpieczeństwo		
Kyo 2014 [160]	35	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: 62 lata (30-77)<sup>a</sup></li> <li>Czas od diagnozy: 2 lat (0,2-26)<sup>a</sup></li> <li>Wcześniejsza terapia ≥2 TKI: 28 (80%)</li> <li>Oporność na ostatnią terapię TKI: 22 (63%)</li> <li>≥1 mutacja BCR-ABL: 17 (49%)</li> <li>Mutacja T315I: 14 (40%)</li> <li>Dawka [mg/dzień]: 38 (11-45)<sup>a</sup></li> <li>Okres interwencji [dni]: 174 (3-539)<sup>a</sup></li> </ul>	CML-CP (N = 17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCyR: 10 (59%)</li> <li>CCyR: 6 (35%)</li> <li>MMR: 4 (24%)</li> </ul>	9. AE związane z terapią 35 (100%)	2 (12%)	Prospektywne, faza I/II  5/8
			CML-AP (N = 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MaHR: 2 (100%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytopenia: 21 (60%)</li> <li>Gorączka: 20 (50%)</li> <li>Wysypka: 13 (37%)</li> <li>Nadciśnienie: 12 (34%)</li> <li>Odwroćenie żałamka T: 1 (3%)</li> </ul>	0	
			CML-BP (N = 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MaHR: 2 (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10. SAE związane z terapią: 13 (37%)</li> <li>Gorączka: 3 (9%)</li> <li>Zawał mięśnia sercowego: 2 (6%)</li> <li>Zawał pnia mózgu: 1 (3%)</li> <li>Zawał mięśnia sercowego: 2 (6%)</li> </ul>	2 (50%)	
Jeyakumar 2013 [161]	49	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek pacjentów [lata]<sup>a</sup>: CML-CP: 44 CML-AP: 36 CML-BP: 56</li> <li>Czas od diagnozy [lata]: CML-CP: 7 CML-AP: 1 CML-BP: 2</li> <li>Wcześniejsze interwencje: imatyn b: 46 (94%)</li> </ul>	CML-CP (N = 24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCyR: 15 (58%)</li> <li>R/I: 10 (67%)</li> <li>T315I: 5 (56%)</li> <li>CCyR: 11 (46%)</li> <li>MMR: 5 (21%)</li> <li>PFS [mies.]: 12,5<sup>a</sup></li> <li>Szacowany PFS w 9 mies.: 71%</li> <li>Szacowany OS w 9 mies.: 100%</li> </ul>	12. Najczęstsze AE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 12 (51%)</li> <li>Progresja: 9 (38%)</li> <li>AE: 3 (13%)</li> </ul>	Prospektywne badanie w ramach <i>Expanded Access Program</i>  4/8
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytopenia: 9 (18%) O stopniu ciężkości 1-2:</li> <li>Wysypka: 7 (14%)</li> <li>Neutropenia: 6 (12%) O stopniu ciężkości 3-4:</li> <li>Trombocytopenia: 2 (4%)</li> <li>Zapalenie trzustki: 3 (6%) ↑ poziom lipazy: 8% (G3-4)</li> </ul>			

Badanie	N	Charakterystyka populacji --- interwencji	Faza	Wyniki		Przerwanie terapii	Typ badania ocena wg NICE
				Skuteczność	Bezpieczeństwo		
		dazatynib: 39 (80%) nilotinib: 29 (59%) bozutynib: 1 (2%) SCT: 12 (24%) • Wcześniejsza terapia ≥2 TKI: 45 (92%) ≥3 TKI: 22 (45%)	CML-AP (N = 5) • R/I: 4 • T315I : 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHR: 3 (60%) R/I: 2 (50%) T315I: 1 (100%)</li> <li>MCyR: 3 (60%) CCyR: 2 (40%) MMR: 0</li> <li>PFS [mies.]: 13,3<sup>a</sup></li> <li>Szacowany PFS w 9 mies.: 75%</li> <li>Szacowany OS w 9 mies.: 75%</li> </ul>	↑ poziom amylazy: 8% (G3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 2 (40%)</li> <li>Progresja: 2 (40%)</li> <li>AE: 0</li> </ul>	
			CML-BP (N = 8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHR: 0</li> <li>MMR: 0</li> <li>PFS [mies.]: 3,5<sup>a</sup></li> <li>Szacowany PFS w 9 mies.: 25%</li> <li>Szacowany OS w 9 mies.: 58%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 6 (75%)</li> <li>Progresja: 6 (75%)</li> <li>AE: 0</li> </ul>	

Badanie	N	Charakterystyka populacji --- interwencji	Faza	Wyniki		Przerwanie terapii	Typ badania ocena wg NICE
				Skuteczność	Bezpieczeństwo		
Jain 2013 [162, 163]	47	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>b2a2: 47 lata(21-82)<sup>a</sup></li> <li>b3a2: 61 lata(24-94)<sup>a</sup></li> <li>obydwa: 45 (49-79)<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>Ilość wcześniejszych terapii: 3<sup>a</sup></li> <li>Wcześniejsza terapia ≥3 TKI: 27 (57%)</li> <li>Obecność mutacji T315I: 9 (19%)</li> <li>---</li> <li>Okres obserwacji [mies.]: 22,4<sup>a</sup></li> <li>Dawka (mediana): 30mg</li> </ul>	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>CCyR: 26 (55%)</li> <li>MMR: 19 (40%)</li> <li>Prawdopodobieństwo 3-letniego FFS:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o b2a2: 54%</li> <li>o b3a2: 87%</li> <li>o obydwu: 68%</li> </ul> </li> <li>Prawdopodobieństwo 3-letniego OS:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o b2a2: 62%</li> <li>o b3a2: 100%</li> <li>o obydwu: 100%</li> </ul> </li> </ul>	<p>13. AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ poziomu enzymów trzustkowych: 28(57%)</li> <li>Działanie toksyczne na skórę: 27 (55%)</li> <li>Nadciśnienie: 24 (53%)</li> <li>Zakrzepica tętnicza: 4 (9%)</li> <li>Zakrzepica żylna: 3 (6%)</li> <li>Zawał mięśnia sercowego: 3 (6%)</li> <li>Wydłużenie odcinka QT: 1 (2%)</li> <li>Migotanie przedsionków: 1 (2%)</li> <li>Przem jający atak niedokrwieny: 1 (2%)</li> <li>Objaw Raynauda: 1 (2%)</li> <li>Ból mięśni i stawów: 15 (31%)</li> <li>Bóle głowy: 10 (20%)</li> <li>Zapalenie trzustki (G3/4): 8 (16%)</li> <li>Zaparcia (G1): 7 (14%)</li> <li>Suchość w ustach: 7 (14%)</li> <li>Ból brzucha: 6 (12%)</li> </ul> <p>14. Redukcja dawki z powodu AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 35 (71%)</li> <li>z powodu trombocytopenii: 17 (44%)</li> <li>z powodu niehematologicznych AE: 22 (56%)</li> </ul> <p>15. Przerwanie dawkowania: 39 (80%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 13 (28%)</li> <li>SCT: 5 (11%)</li> <li>Progresja: 3 (6%)</li> <li>Zgon z powodu współistniejących chorób: 1 (2%)</li> <li>Czerniak: 1 (2%)</li> <li>Zmiana szpitala: 1 (2%)</li> <li>AE: 2 (4%)</li> </ul>	<p>Prospektywne, / pacjenci leczeni PONA w ramach badań klinicznych w MC Anderson Center<sup>b</sup></p> <p>4/8</p>

a) mediana ± (zakres); b) niewykluczone, że znaczna część z tych pacjentów brała udział w PACE oraz Cortes 2012.

## 19.6. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 75.  
Formularz do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE)

Lp.	Ocena	Wynik
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel / hipoteza badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było prospektywne?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
Suma		

TAK- 1, NIE – 0.

## 19.7. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 76.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Lek (dawka)	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Faza CML	Wyniki	
						n	N

## 19.8. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 77.  
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
<b>Badania opisowe</b>	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
<b>Opinia ekspertów</b>	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 19.9. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów

1. Proszę wskazać, jaka jest według Pani/Pana oceny liczebność następujących grup pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową **w Polsce?**

Terapia	Liczba pacjentów ogółem	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatynib zamiast obecnej terapii
<b>Pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI</b>		
<b>Pacjenci z mutacją T315I</b>		

2. Ilu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową **w Pani/Pana ośrodku** jest obecnie leczonych następującymi opcjami terapeutycznymi (proszę wskazać liczby pacjentów, nie odsetki)?  
Proszę wskazać u jakiej części pacjentów z tej grupy zamiast wskazywanego postępowania leczniczego zastosowany byłby ponatynib przy założeniu jego dostępności u chorych, u których zastosowanie innych TKI nie ma uzasadnienia klinicznego?

Terapia	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatynib <u>zamiast obecnej terapii</u>
<b>Imatynib</b>		
<b>Dazatynib – II linia</b>		
<b>Nilotinib – II linia</b>		

Terapia	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatynib <u>zamiast obecnej terapii</u>
Dazatynib – III linia		
Nilotynib – III linia		
Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I – nazwa leku: .....		
Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I – nazwa leku: .....		
Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I – nazwa leku: .....		
Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I – nazwa leku: .....		

3. Proszę wskazać, jaka jest według Pani/Pana oceny liczebność następujących grup pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w **Pani/Pana ośrodku** (tabela)? Proszę wskazać u jakiej części pacjentów z tej grupy zamiast wskazywanego postępowania leczniczego zastosowany byłby ponatynib przy założeniu jego dostępności u chorych, u których zastosowanie innych TKI nie ma uzasadnienia klinicznego?

Linia leczenia	Liczba pacjentów ogółem	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatynib <u>zamiast obecnej terapii</u>
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 1-go TKI		
Pacjenci <u>bez mutacji</u> T315I po niepowodzeniu* 2-go TKI		
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 2-go TKI		
Pacjenci <u>bez mutacji</u> T315I po niepowodzeniu* 3-go TKI		
Pacjenci <u>z mutacją</u> T315I po niepowodzeniu* 3-go TKI		

\* nieskuteczność, nietolerancja

4. Ilu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w Pani/Pana ośrodku rozpoczęło leczenie z zastosowaniem poszczególnych opcji terapeutycznych w czasie ostatnich 12 miesięcy? Proszę wskazać u jakiej części pacjentów z tej grupy (proszę wpisać liczbę) zamiast wskazywanego postępowania leczniczego zastosowany byłby ponatynib przy założeniu jego dostępności u chorych, u których zastosowanie innych TKI nie ma uzasadnienia klinicznego?

Terapia	Liczba pacjentów w ośrodku	Liczba pacjentów, u których w przypadku dostępności byłby zastosowany ponatynib <u>zamiast obecnej terapii</u>
<b>Imatynib</b>		
<b>Dazatynib – II linia</b>		
<b>Nilotynib – II linia</b>		
<b>Dazatynib – III linia</b>		
<b>Nilotynib – III linia</b>		
<b>Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I</b> – nazwa leku:		
.....		
<b>Leki inne niż TKI - pacjenci bez mutacji T315I</b> – nazwa leku:		
.....		
<b>Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I</b> – nazwa leku:		
.....		
<b>Leki inne niż TKI - pacjenci z mutacją T315I</b> – nazwa leku:		
.....		

5. Jaki jest rozkład populacji pacjentów leczonych w poszczególnych liniach z podziałem na fazy przewlekłej białaczki szpikowej **w Pani/Pana ośrodku** w chwili gdy zadajemy to pytanie?

Linia leczenia	Faza przewlekła (CP)	Faza akceleracji (AP)	Faza kryzy blastycznej (BP)	Razem (CP + AP + BP)
<b>I linia TKI*</b>	imatynib			100%
<b>II linia TKI**</b>	nilotynib			100%
	dasatynib			100%
<b>III linia TKI***</b>	nilotynib			100%
	dasatynib			100%
<b>BSC****</b>	HU; INF; inne			100%

\* pacjenci leczeni imatynibem **w tym** włączeni do leczenia imatynibem w ciągu ostatniego miesiąca

\*\* pacjenci leczeni nilotynibem lub dasatynibem jako **pierwszym** z kolei TKI drugiej generacji **w tym** pacjenci z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia imatynibem, którzy w ciągu ostatniego miesiąca zostali włączeni do leczenia nilotynibem lub do leczenia dasatynibem;

\*\*\* pacjenci leczeni nilotynibem lub dasatynibem jako **drugim** z kolei TKI drugiej generacji **w tym** pacjenci z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia nilotynibem, którzy w ciągu ostatniego miesiąca zostali włączeni do leczenia dasatynibem **oraz** pacjenci z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia dasatynibem, którzy w ciągu ostatniego miesiąca zostali włączeni do leczenia nilotynibem;

\*\*\*\* pacjenci **dotychczas** leczeni nilotynibem lub dasatynibem jako **drugim** TKI drugiej generacji z rozpoznaną progresją/ nietolerancją w trakcie leczenia, którzy zostali wyłączeni z programu i otrzymują inne niż TKI leczenie (hydroksymocznik, interferon, inne możliwe leczenie w tym przeszczepienie)



## 19.10. Tabela wykluczeń

Tabela 78.  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Ahmed 2012 [164]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
2.	Baccarani 2015 [165]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
3.	Benedicte 2010 [166]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
4.	Bornhauser 2006 [167]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
5.	Breccia 2009 [168]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Breccia 2010 (brak dodatkowych danych)
6.	Cortes 2009 [169]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
7.	Cortes 2010 [170]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
8.	Cortes 2011 [171]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
9.	Cortes 2011 [172]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
10.	Cortes 2012 [173]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
11.	Cortes 2012 [174]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
12.	Cortes 2012 [175]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
13.	Cortes 2013 [176]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
14.	Cortes 2013 [177]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci leczeni PONA w 1. linii)
15.	Cortes 2013 [178]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
16.	De Lima 2011 [179]	Interwencja	Badanie ukierunkowane na ocenę skuteczności podania azacytydyny po alloSCT
17.	Deininger 2012 [180]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
18.	Deininger 2013 [181]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
19.	Deininger 2013 [182]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
20.	Deininger 2014 [153]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
21.	Dybko 2015 [183]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
22.	Egan 2015 [184]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
23.	Elmaagacli 2011 [185]	Populacja	Brak danych odnośnie wcześniejszej terapii
24.	Faber 2011 [186]	Populacja	Nie wszyscy pacjenci otrzymywali TKI przed przeszczepem
25.	Haznedaroglu 2015 [187]	Metodyka	Opracowanie wtórne

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
26.	Hochhaus 2012 [188]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
27.	Hughes 2013 [189]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
28.	Initial findings from the PACE trial 2012 [190]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
29.	Jabbour 2008 [191]	Populacja	Niezgodna populacja (tyko 4 pacjentów z alloSCT, w tym 1 pacjent w CP)
30.	Jain 2013 [162]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
31.	Jain 2013 [163]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
32.	Jain 2014 [192]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci leczeni PONA w 1. linii)
33.	Jeyakumar 2013 [161]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
34.	Kantarjian 2007 [193]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci po niepowodzeniu imatyn bu leczeni za pomocą różnych interwencji)
35.	Kantarjian 2012 [194]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
36.	Kantarjian 2013 [195]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
37.	Kantarjian 2014 [196]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
38.	Khoury 2013 [197]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
39.	Kim 2012 [198]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
40.	Kim 2014 [199]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
41.	Knickerbocker 2014 [156]	Metodyka	Analiza zbiorcza
42.	Kyo 2014 [160]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
43.	Latif 2010 [200]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
44.	Le Coutre 2014 [201]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
45.	Lee 2014 [202]	Populacja	Brak osobnych wyników dla pacjentów z CP1
46.	Levy 2014 [203]	Metodyka	Opracowanie wtórne
47.	Lipton 2013 [154]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowo zdiagnozowani)
48.	MacNeil 2011 [204]	Metodyka	Opracowanie wtórne
49.	Markiewicz 2011 [205]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
50.	Mauro 2012 [142]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
51.	Mauro 2013 [206]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
52.	Mauro 2013 [207]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
53.	Mauro 2014 [208]	Metodyka	Analiza zbiorcza
54.	Milojkovic 2014 [209]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
55.	Mizumaki 2015 [210]	Populacja	Przeszczep w zaawansowanej CML
56.	Morozava 2015 [211]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
57.	Müller 2015 [212]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
58.	Nair 2014 [213]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
59.	Nicolini 2009 [214]	Interwencja	Brak osobnych wyników dla pacjentów po alloSCT
60.	Nicolini 2009 [215]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Nicolini 2011 (brak dodatkowych danych)
61.	Nicolini 2015 [216]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
62.	Olavarria 2013 [217]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
63.	Oyekunle 2013 [218]	Populacja	Nie wszyscy pacjenci otrzymywali TKI przed przeszczepem
64.	Palani 2014 [219]	Populacja	Badanie dotyczyło 2. linii terapii
65.	Papayannidis 2013 [220]	Populacja	Niezgodna populacja (tylko 3 pacjentów z CML, brak osobnych wyników)
66.	Papayannidis 2013 [221]	Populacja	Niezgodna populacja (tylko 3 pacjentów z CML, brak osobnych wyników)
67.	Papayannidis 2014 [222]	Populacja	Niezgodna populacja (tylko 3 pacjentów z CML, brak osobnych wyników)
68.	Parker 2013 [223]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych danych)
69.	Piekarska 2011 [224]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
70.	Piekarska 2012 [225]	Populacja	Brak osobnych wyników dla poszczególnych faz CML
71.	Sanford 2015 [226]	Populacja	Niezgodna populacja (tylko 5 pacjentów z CML)
72.	Schleuning 2010 [227]	Typ publikacji	Brak publikacji pełnotekstowej
73.	Schleuning 2012 [228]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
74.	Shamroe 2013 [229]	Metodyka	Opracowanie wtórne
75.	Stamatovic 2012 [230]	Oceniane punkty końcowe	Niezgodne punkty końcowe
76.	Talpaz 2010 [231]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
77.	Talpaz 2014 [232]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
78.	Talpaz 2015 [233]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych danych)
79.	Velev 2010 [234]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja <10 pacjentów, w tym tylko 2 pacjentów w fazie CP)
80.	Weisser 2005 [235]	Populacja	Niezgodna populacja (tylko 2 pacjentów w fazie CP1)
81.	Xu 2015 [236]	Populacja	Przeszczep w zaawansowanej CML

## 19.11. Badania w toku

Tabela 79.  
Badania w toku dla ponatynibu według rekordów ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja (dawka)	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
<b>Ponatinib in Patients With Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses (OPTIC) (NCT02467270)</b>	Interwencyjne (RCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z CML w fazie przewlekłej nie wykazujący odpowiedzi lub nietolerujący co najmniej 2 terapii TKI	450	PONA (45/30/15 mg)	Rozpoczęcie: czerwiec 2015 Zakończenie: grudzień 2018 (Ariad Pharmaceuticals)
<b>An Observational Study to Evaluate the Incidence of and Risk Factors for Vascular Occlusive Events Associated With Iclusig® (OMNI) (NCT02455024)</b>	Obserwacyjne	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli z CML w fazie przewlekłej	300	PONA (15 mg)	Rozpoczęcie: czerwiec 2015 Zakończenie: październik 2019 (Ariad Pharmaceuticals)
<b>Activity and Risk Profile of Ponatinib in Chronic Phase Patients With Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Imatinib (NCT02398825)</b>	Interwencyjne (nRCT)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli z CML Ph(+) lub z obecnością mutacji BCR-ABL1 w fazie przewlekłej	78	PONA (30 mg)	Rozpoczęcie: grudzień 2015 Zakończenie: czerwiec 2020 (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)
<b>Retrospective Evaluation of CML Patients in the National Compassionate Program (NCT02448095)</b>	Obserwacyjne	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli z CML Ph(+) w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją na DAZA lub NILO lub z obecnością mutacji T315I	80	PONA (bd)	Rozpoczęcie: lipiec 2015 Zakończenie: lipiec 2016 (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)

**Tabela 80.**  
**Badania w toku dla allo-HSCT według rekordów ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health)**

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
<b>Allogeneic Stem Cell Transplantation With Alternative Donor in Treatment of Hematologic Malignancy (NCT02487069)</b>	Interwencyjne (nRCT)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli z przewlekłą białaczką szpikową, ostrą białaczką lub zespołem mielodysplastycznym	600	Allo-HSCT od SMD/MURD/HRD	Rozpoczęcie: czerwiec 2015 Zakończenie: sierpień 2020 (Nanfeng Hospital of Southern Medical University)

SMD (*Sibling Matched Donor*) – rodzeństwo  
MURD (*Matched Unrelated Donor*) – dawca niespokrewniony  
HRD (*Haploidentical Related Donors*) - rodzic