

**Bosutynib (Bosulif®)
w leczeniu
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
kwiecień 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: +48 22 335 61 00
fax: +48 22 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie: [REDACTED] Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2016.

Spis treści

Skróty i akronimy	6
1 Cel analizy.....	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja	10
2.2 Klasyfikacja	11
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	13
2.4 Epidemiologia.....	13
2.5 Objawy.....	21
2.6 Przebieg naturalny	21
2.7 Rokowanie.....	22
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka.....	23
2.9 Leczenie	27
2.10 Wytyczne kliniczne.....	32
2.10.1 Polskie wytyczne kliniczne.....	32
2.10.1.1 PALG 2013.....	32
2.10.1.2 PTOK 2013	38
2.10.1.3 Sieć Rzeczników Pacjentów z PBSz 2013.....	42
2.10.2 Zagraniczne wytyczne kliniczne.....	43
2.10.2.1 NCCN 2016.....	43
2.10.2.2 NICE 2016.....	48
2.10.2.3 European LeukemiaNet 2013	49
2.10.2.4 ESMO 2012.....	53
2.10.2.5 BCSH.....	55
2.10.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych.....	56
2.11 Rekomendacje refundacyjne.....	58
3 Interwencja	61
3.1 Dane produktu.....	61
3.2 Mechanizm działania.....	62
3.3 Zarejestrowane wskazania.....	62

3.4	Dawkowanie i sposób podania.....	62
3.5	Przeciwwskazania	66
3.6	Przedawkowanie.....	66
3.7	Działania niepożądane.....	66
4	Komparatory	73
4.1	Dazatynib	74
4.1.1	Dane produktu.....	74
4.1.2	Mechanizm działania	74
4.1.3	Zarejestrowane wskazania	75
4.1.4	Dawkowanie.....	75
4.1.5	Przeciwwskazania.....	78
4.1.6	Przedawkowanie.....	78
4.1.7	Działania niepożądane	78
4.2	Nilotynib.....	86
4.2.1	Dane produktu.....	86
4.2.2	Mechanizm działania	86
4.2.3	Zarejestrowane wskazania	87
4.2.4	Dawkowanie.....	87
4.2.5	Przeciwwskazania.....	89
4.2.6	Przedawkowanie.....	89
4.2.7	Działania niepożądane	90
5	Efekty zdrowotne	100
6	Dotychczasowa ocena AOTMiT	103
7	Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....	108
8	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	110
9	Podsumowanie.....	114
	Spis tabel	115
	Spis rycin	117
	Piśmiennictwo	118

Skróty i akronimy

AlAT	aminotransferaza alaninowa
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete haematological response</i>)
CMML	przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN	górna granica normy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMA	imatynib
IS	<i>International Score</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>major cytogenetic response</i>)
MiCyR	mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>minor cytogenetic response</i>)
MinimalCyR	minimalna odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>minimal cytogenetic response</i>)
MMR	większa odpowiedź molekularna (ang. <i>major cytogenetic response</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBSz	przewlekła białaczka szpikowa (PBSz; ang. <i>chronic myeloid leukemia, CML</i>)

PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>partial cytogenetic response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
Ph	Philadelphia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)

Słowa kluczowe

bosutinib, przewlekła białaczka szpikowa, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych bosutynibu (Bosuli[®]) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz, ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, CML) w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcomes*) w odniesieniu do zastosowania bosutynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Populacja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) bosutynib wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.²

Na podstawie powyższego zapisu wskazania rejestracyjnego, wymagane jest wcześniejsze leczenie co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej. Zgodnie z obowiązującym i proponowanym programem lekowym oraz opiniami ekspertów klinicznych, w Polsce w I rzucie leczenia PBSz zawsze stosowany jest imatynib (100% pacjentów). W związku z tym, bosutynib może być stosowany już od II rzutu leczenia PBSz, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, w przypadku gdy leczenie dazatynibem i nilotynibem jest nieoptymalne/nieodpowiednie (np. ze względu na choroby współistniejące), o czym lekarz może zdecydować na podstawie stanu klinicznego pacjenta bez wcześniejszego leczenia wymienionymi lekami.

W związku z powyższym oraz zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją określoną we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Bosulif® (bosutynib) [ChPL].²

2.1 Definicja

Białaczka to grupa chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, w których stwierdza się komórki nowotworowe we krwi i w szpiku. W efekcie klonalnego rozrostu komórek krwiotwórczych dochodzi do rozprzestrzeniania się klonów jednego typu leukocytów i ich przedostawania się do krwi, przez co mogą naciekać inne narządy.³

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz; ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, CML; ICD-10: C 92.1) jest rzadko występującą, nabytą chorobą mieloproliferacyjną, polegającą na klonalnym rozroście nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.⁴ Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2008 r. PBSz należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych.⁵

2.2 Klasyfikacja

Istnieje wiele różnych typów białaczek. Tradycyjnie dzieli się je przede wszystkim na białaczki szpikowe i leukocytowe oraz ze względu na dynamikę procesu nowotworowego na białaczkę ostrą i przewlekłą. Najważniejsze linie układu krwiotwórczego, czyli hematopoezy to: linia granulopoezy, której najbardziej dojrzałe komórki to neutrofile; linia erytropoezy, z której wywodzą się krwinki czerwone i linia megakariopoezy, która wytwarza płytki krwi. Neutrofile są odpowiedzialne za reakcje odporności nieswoistej, niszczą bakterie i grzyby. Krwinki czerwone przenoszą tlen, są odpowiedzialne za prawidłowe utlenowanie tkanek i narządów. Płytki krwi zapewniają prawidłowe krzepnięcie krwi, łącznie z czynnikami osocзовymi i prawidłowo zbudowaną ścianą naczyń krwionośnych. Limfocyty są komórkami odporności swoistej, dzieli się je na komórki B i T. Rozrost nowotworowy odpowiednich prekursorów linii układu krwiotwórczego i chłonnego lub rozrost komórek dojrzałych tych linii jest przyczyną białaczek. Cechą charakterystyczną wszystkich białaczek poza przewlekłą białaczką szpikową jest proliferacja komórek, które nie dojrzewają. W przewlekłej białaczkę szpikowej, w fazie przewlekłej choroby, komórki mogą dojrzewać do szczybla granulocyta. W innych rodzajach białaczek naciek w szpiku może być tak duży, że brak jest miejsca dla prawidłowej hematopoezy. We krwi obwodowej stwierdza się wówczas niedokrwistość, granulopenię, czyli zmniejszenie liczby neutrofilii i małopłytkowość. Proces nowotworowy może szerzyć się przede wszystkim na węzły chłonne, wątrobę i śledzionę (przede wszystkim w białaczkach z linii limfoidalnej, ostrych i przewlekłych), a także ośrodkowego układu nerwowego (w ostrych białaczkach: limfoblastycznych i szpikowych wywodzących się z monocytów i monoblastów). W rozrostach z monocytów i monoblastów (ostre białaczki szpikowe i przewlekła białaczka mielomonocytowa) poza zajęciem wątroby i śledziony w wyniku procesu nowotworowego dochodzi do przerostu dziąseł oraz zmian w skórze.³

Ostre białaczki szpikowe rozwijają się najczęściej u osób dorosłych, częstość zachorowań wzrasta z wiekiem. Dochodzi do rozrostu komórek mielopoezy. Przyczyna rozwoju białaczki jest zwykle nieznaną. Wyjątkiem są ostre rozrosty u osób narażonych na działanie promieniowania jonizującego i niektóre cytostatyki (leki alkilujące i inhibitory topoisomerazy II) - białaczki te nazwane są zależnymi od leczenia. Odsetek komórek białaczkowych w szpiku waha się od 20% do blisko 100%. Leukocytoza jest podwyższona, co wiąże się z obecnością blastów, czyli niedojrzałych komórek progenitorowych. Leukocytoza waha się od kilku do kilkuset tysięcy w mm³. Zdarzają się przypadki tzw. białaczki aleukemicznej, bez obecności blastów we krwi obwodowej, zwykle z dużym naciekiem nowotworowym w szpiku kostnym. Ostre białaczki szpikowe rozwijają się najczęściej u osób dorosłych. Częstość zachorowań wzrasta z wiekiem. Choroba przebiega w trzech fazach: przewlekłej, akceleracji i blastycznej, którą określa się przełomem blastycznym lub kryzą blastyczną.³

Przewlekła białaczka szpikowa należy do nowotworów mieloproliferacyjnych. Jest to klonalny rozrost komórek linii granulocytowej. Cechą charakterystyczną tej białaczki jest możliwość dojrzewania komórek aż do postaci dojrzałych, czyli neutrofilów. Zarówno w szpiku jak i we krwi obwodowej obecne są komórki linii granulocytowej na wszystkich szczeblach ich dojrzewania: mieloblasty, promielocyty, mielocyty, metamielocyty, pałeczki i neutrofile. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Szczyt zachorowań przypada na 40-50 rok życia. Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% wszystkich białaczek. Przewlekła białaczka szpikowa jest określoną chorobą nowotworową układu mielopoety z obecnością typowego obrazu morfologicznego, opisanego powyżej. Charakterystyczna jest zmiana cytogenetyczna - t(9;22) i obecność białka BCR-ABL, które wykrywa się metodą molekularną.³

Przewlekła białaczka mielomonocytoza jest klonalną chorobą nowotworową, z obecnością monocytoty we krwi obwodowej (monocyty powyżej 1000 w mm³), blastami w szpiku poniżej 20% i obrazem zespołu mielodysplastycznego lub mieloproliferacyjnego w szpiku. Chorobę tę wg klasyfikacji WHO zalicza się do tzw. zespołów z nakładania: mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych. Mediana wieku zachorowań wynosi 65-75 lat. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety. Wyróżnia się przewlekłą białaczkę mielomonocytozą (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*, CMML) typu zespołu mielodysplastycznego i CMML typu mieloproliferacyjnego. Inny podział to CMML typu 1 i 2. Typ mielodysplastyczny rozpoznaje się, gdy leukocytoza jest poniżej 13 000 w mm³, a odsetek blastów we krwi obwodowej jest nie wyższy niż 5%, w szpiku - nie więcej niż 10%. Typ mieloproliferacyjny rozpoznaje się, gdy leukocytoza przekracza 13 000 w mm³, odsetek blastów we krwi obwodowej wynosi 5-19%, w szpiku - 10-19%.³

Białaczki limfoblastyczne są chorobami nowotworowymi zaliczanymi według klasyfikacji WHO z 2008 r. łącznie z chłoniakami limfoblastycznymi do nowotworów wywodzących się z prekursorów komórek B lub T, czyli z komórek, z których powstają dojrzałe limfocyty. Większość stanowią białaczki wywodzące się z linii limfoidalnej B komórkowej. Przyczyny rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej najczęściej są nieznane. Obecna klasyfikacja uwzględnia występowanie zmian cytogenetycznych. Częstość zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną szacuje się na około 1-8/100 000 rocznie. Białaczki te są częstymi nowotworami u dzieci. U dorosłych najczęściej rozwijają się w wieku 18-30 lat.³

Białaczki limfocytowe są chorobami nowotworowymi układu chłonnego. Rozrost dotyczy komórek dojrzałych, lecz stopień dojrzałości nowotworowych limfocytów jest różny. Choroby wywodzą się z linii komórek B, T lub rzadko NK. Według klasyfikacji WHO zaliczane są do nowotworów limfoproliferacyjnych. Pod względem morfologicznym wyróżnia się: białaczki B-komórkowe, przewlekłą białaczkę limfocytową, białaczkę włóchatokomórkową, białaczkę prolimfocytową, białaczki T-komórkowe, białaczkę prolimfocytową i białaczkę z dużych ziarniastych leukocytów.³

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Nie stwierdzono przypadku występowania przewlekłej białaczki szpikowej u bliźniąt jednojajowych, co sugeruje, że jest ona chorobą nabytą. Jedynym znanym czynnikiem etiologicznym jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. U Japończyków, którzy przeżyli wybuch bomby atomowej, stwierdzono wzrost liczby zachorowań na PBSz.⁴

U chorych z PBSz dochodzi do translokacji części długich ramion pomiędzy chromosomami 9. a 22. pary i powstania zmutowanego mniejszego chromosomu 22, zwanego chromosomem Philadelphia (Ph) lub chromosomem filadelfijskim. Skutkuje to połączeniem genów *BCR* i *ABL* i powstaniem zmutowanego genu fuzyjnego *BCR-ABL*. Jego produkt białkowy BCR-ABL wykazuje stałą aktywność kinazy tyrozynowej, co jest związane ze wzmożoną proliferacją klonu macierzystych komórek szpikowych i stałymi podziałami komórek, ale również zahamowaniem apoptozy i upośledzeniem przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku.⁴

2.4 Epidemiologia

Status leku sierocego

Na podstawie stanowiska *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), 4 sierpnia 2010 roku Komisja Europejska uznała przewlekłą białaczkę szpikową za chorobę rzadką (przy ówczesnej częstości występowania choroby w Unii Europejskiej na poziomie 1,6 na 10 000 mieszkańców), a **bosutynib uzyskał status leku sierocego**. Zgodnie z definicją choroby rzadkie obejmują schorzenia, które występują rzadziej niż 5 przypadków na 10 000 mieszkańców.⁵

Wielkość populacji – choroba ultraradka

Zgodnie z danymi NFZ (dane uzyskane przez Wnioskodawcę) od 1 stycznia do 4 grudnia 2015 roku w programie lekowym B.14. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1) leczonych było [REDAKTOWANO] pacjentów (dazatynibem i nilotynibem po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu). Opinie ekspertów wskazują na możliwość przejęcia przez bosutynib [REDAKTOWANO] rynku TKI drugiej generacji w ciągu pierwszych 2 lat refundacji (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego). Oznacza to, że **liczebność docelowej populacji chorych [REDAKTOWANO]**, co powoduje, że **spełnione jest kryterium wielkości populacji dla choroby ultraradkiej** (zgodnie z definicją chorób ultraradkich częstość występowania powinna wynosić poniżej 1 na 50 000 mieszkańców, co w przypadku 38 478 602 mieszkańców Polski⁷ oznacza nie więcej niż 770 chorych).

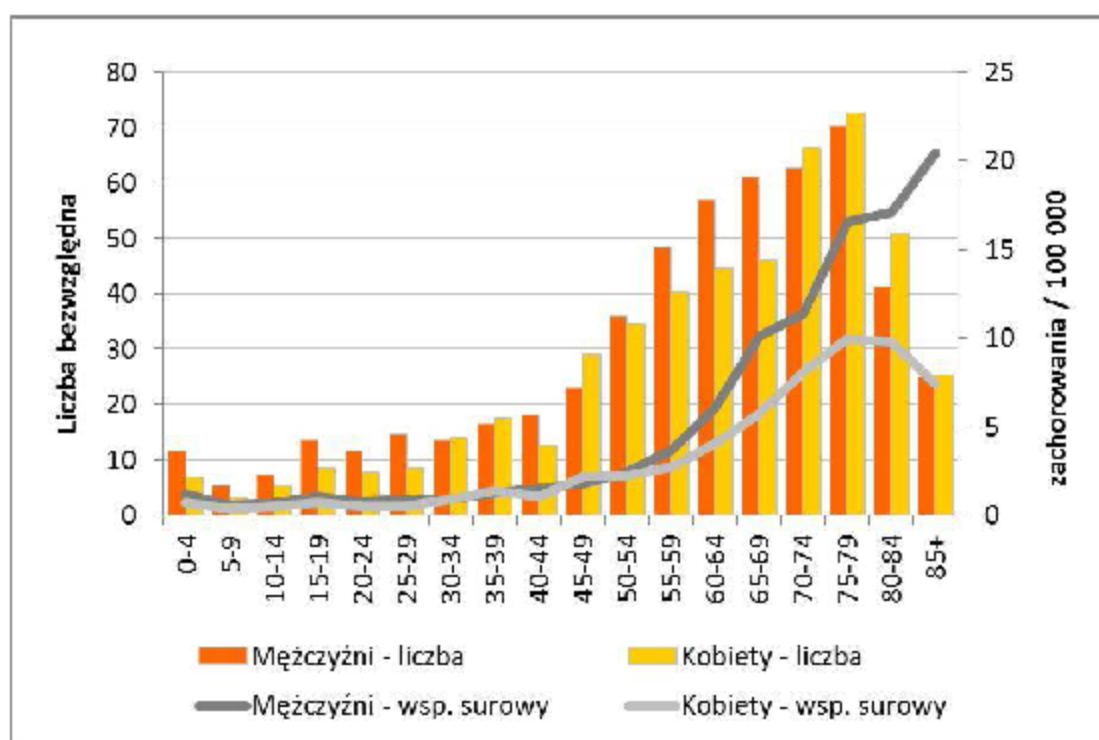
Dane epidemiologiczne dla PBSz

Białaczka szpikowa (postać przewlekła i ostra) stanowi u mężczyzn około 0,8% zachorowań, u kobiet 0,7% zachorowań na nowotwory. Stanowi również ok. 1,3% zgonów nowotworowych.⁹

Wśród białaczek, PBSz stanowi ok. 15% przypadków u dorosłych i mniej niż 5% u dzieci. Roczna zapadalność na PBSz wynosi 1-1,5/100 000. Występuje ona nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1).^{4,5} Ostra białaczka szpikowa stanowi z kolei ok. 25% przypadków białaczek.⁸

Liczba zachorowań na białaczkę szpikową wykazuje wzrost zachorowań z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 10-15/100 000 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 55. a 79. rokiem życia (około 55%). Ryzyko zachorowania na białaczkę szpikową wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 0,5/100 000, natomiast po 45. roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych - patrz Ryc. 1 poniżej.⁹

Ryc. 1. Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku.⁹



Ze względu na brak danych dla PBSz (ICD-10: C92.1) raportowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) poniżej przedstawiono dane dla białaczki szpikowej ogółem (ICD-10: C92).

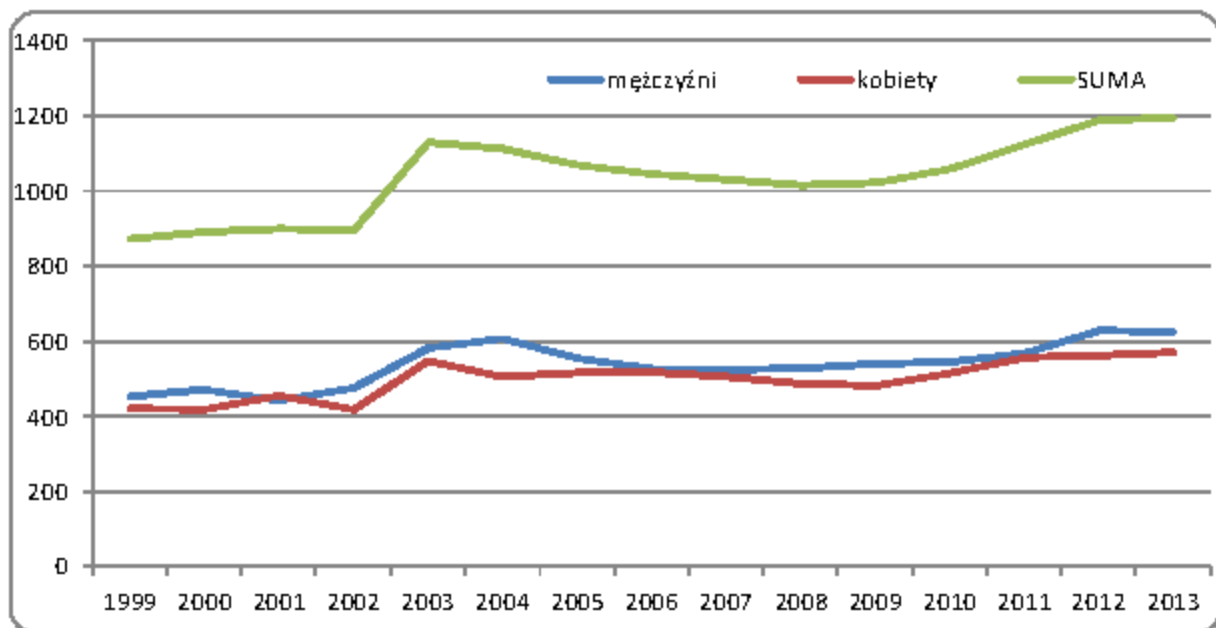
Zgodnie z danymi KRN¹⁰ w Polsce w 2013 r. raportowano 624 nowych przypadków zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) u mężczyzn i 571 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane względem wieku wynosiły odpowiednio 2,3 oraz 1,7 na 100 000 osób. W ostatnich latach liczba zachorowań na białaczkę szpikową utrzymuje się na podobnym poziomie (Tab. 1 i Ryc. 2).

Tab. 1. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
M	452	471	443	476	582	607	555	528	525	528	540	544	569	628	624
K	420	419	456	419	548	506	515	518	506	487	482	516	556	561	571
S	872	890	899	895	1130	1113	1070	1046	1031	1015	1022	1060	1125	1189	1195

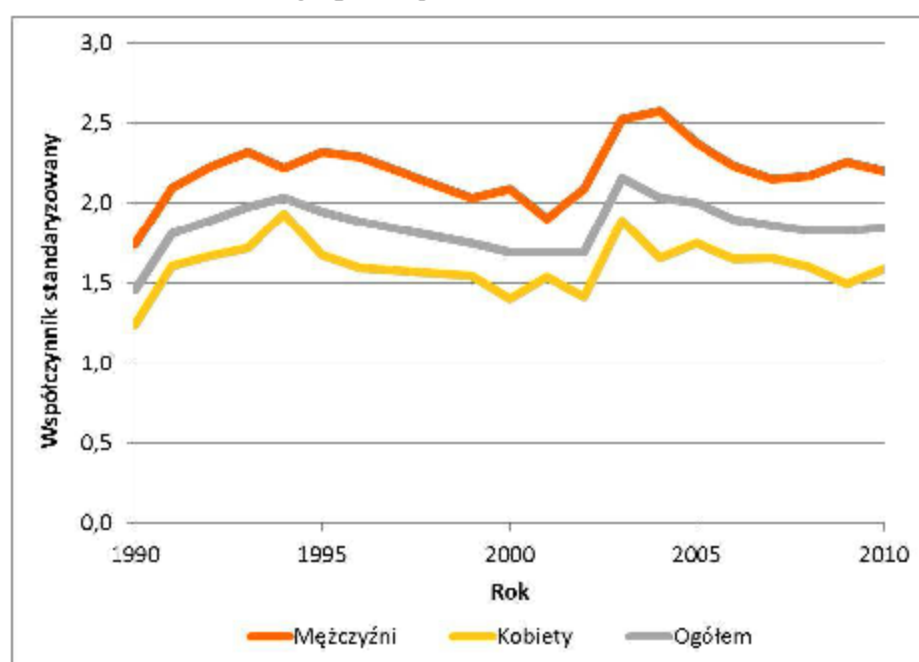
M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 2. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰



Dane dotyczące współczynnika standaryzowanego zachorowalności na białaczkę szpikową w Polsce zbierane między 1990 r. a 2010 r. również wskazują na podobny poziom zachorowalności u obu płci na przestrzeni lat (z przewagą zachorowalności u mężczyzn) - Ryc. 3.⁹

Ryc. 3 Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 1990-2010.⁹



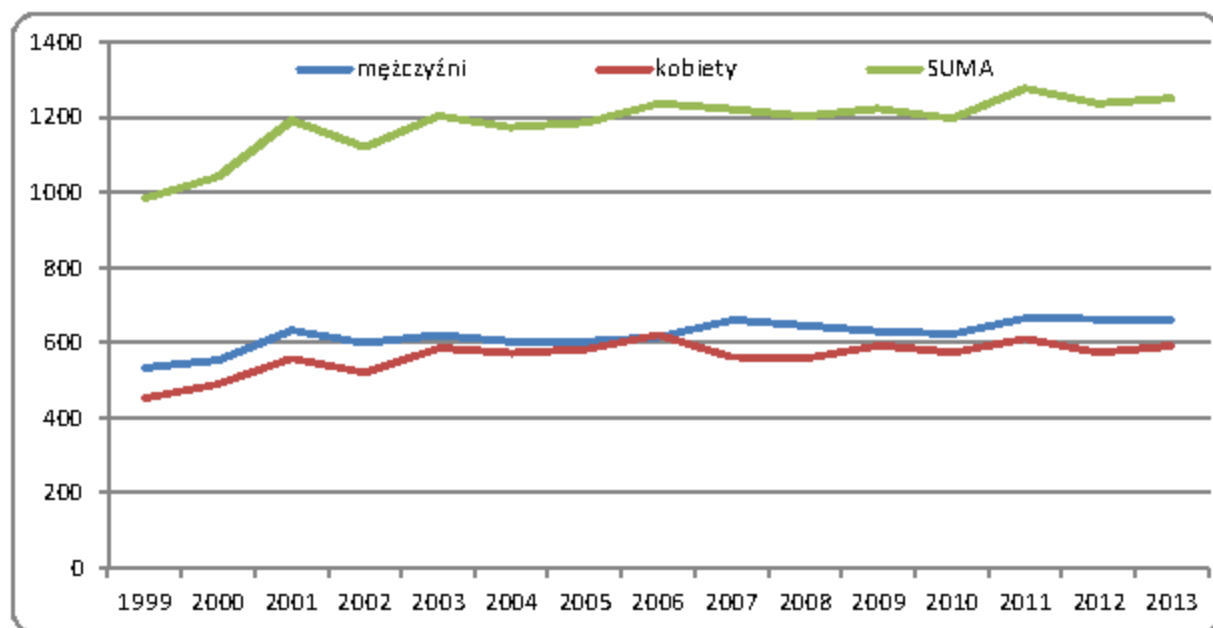
Zgodnie z danymi KRN w Polsce w 2013 r. raportowano 660 przypadków zgonów spowodowanych białaczką szpikową (ICD-10: C92) u mężczyzn i 590 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane względem wieku wynosiły odpowiednio 2,2 oraz 1,5 na 100 000 osób. W ostatnich latach liczba zgonów spowodowanych białaczką szpikową kształtowała się na podobnym poziomie (Tab. 2 i Ryc. 4).¹⁰

Tab. 2. Liczba zgonów na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
M	532	553	633	600	620	602	603	615	660	645	630	623	666	663	660
K	452	490	559	521	585	572	582	622	562	558	593	574	611	574	590
S	984	1043	1192	1121	1205	1174	1185	1237	1222	1203	1223	1197	1277	1237	1250

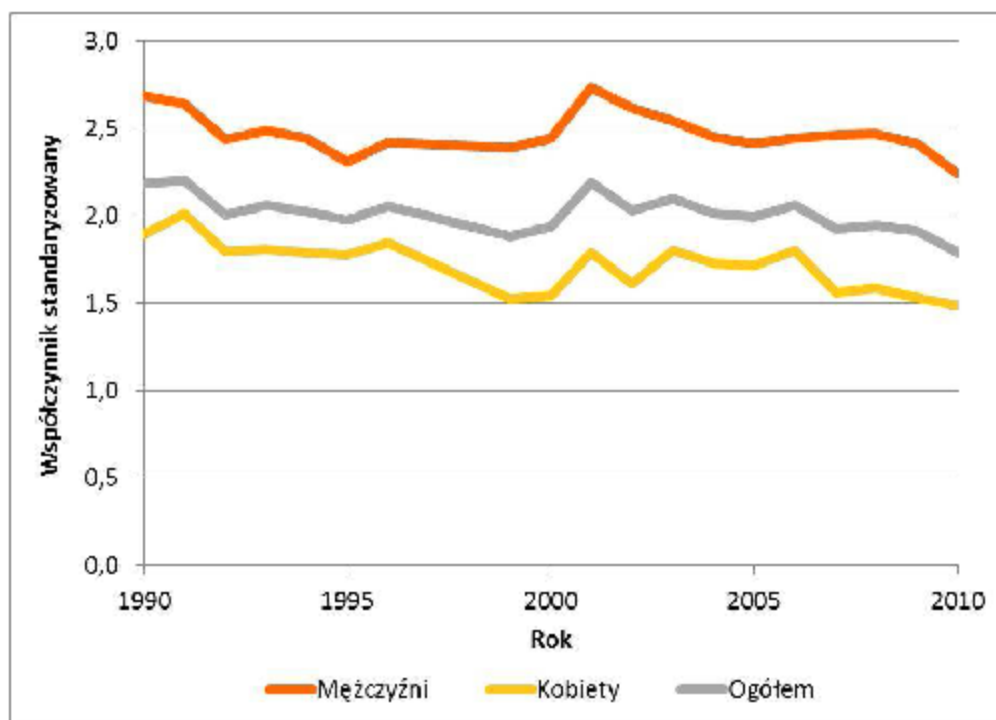
M - mężczyźni; K - kobiety; S - mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 4. Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰



Współczynnik umieralności z powodu białaczki szpikowej w latach 1990-2010 również utrzymywał się w zbliżonym zakresie (z przewagą u mężczyzn - około 2,2/105 mężczyzn i 1,5/105 u kobiet) - Ryc. 5.⁹

Ryc. 5. Trendy umieralności na białaczkę szpikową w Polsce w latach 1990-2010.⁹



Zgodnie z uchwałą AOTMiT liczba chorych z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce wynosi ponad 1000 osób (dane na 2008 rok), wśród nich około 15% jest w fazie przyspieszonej, pozostałe 85% - w fazie przewlekłej.¹¹

Na podstawie poniższych danych uzyskanych przez Wnioskodawcę od NFZ (Tab. 3) oraz wspólnie z ekspertami ustalono, że w I rzucie leczenia PBSz imatynibem leczonych jest [REDACTED] pacjentów rocznie, natomiast po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu w Polsce dazatynibem i nilotynibem leczonych jest [REDACTED] pacjentów rocznie, z czego [REDACTED] stanowią pacjenci leczeni w ramach II rzutu i [REDACTED] - pacjenci leczeni w ramach III rzutu (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego).

Tab. 3. Liczba pacjentów w programie lekowym „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)” w latach 2011-2015 (dane uzyskane przez Wnioskodawcę od NFZ).

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)
2011	[REDACTED]
2012	[REDACTED]
2013	[REDACTED]
2014	[REDACTED]
2015	[REDACTED]
Suma końcowa	[REDACTED]

Źródło: BO XI z dnia 4 grudnia 2015 r.;* od 1 lipca 2014 r. brak imatynibu w ramach programu lekowego (lek dostępny w ramach katalogu C).

Nie zidentyfikowano ogólnopolskich danych na temat częstości zachorowań na PBSz w Polsce. Dotępne dane lokalne pochodzą z badania przeprowadzonego w województwie pomorskim (lata 1993-2002). Analizą objęto łącznie 64 kobiety i 100 mężczyzn - pacjentów kliniki w Gdańsku oraz poradni hematologicznych i szpitali z województwa pomorskiego. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla całej populacji województwa pomorskiego wyniósł 0,9 na 100 tys. osób na rok (wśród mężczyzn 1,1/100 tys. osób/rok, a wśród kobiet 0,7/100 tys. osób/rok). Najwyższą zachorowalność stwierdzono w grupie wiekowej powyżej 60. r. ż. (wśród mężczyzn 3,21/100 tys. osób/rok). Całkowita chorobowość w 2002 r. osiągnęła wartość 4,0/100 tys. osób. Średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosił 55 lat u kobiet i 50 lat u mężczyzn. W momencie rozpoznania 89,7% chorych było w fazie przewlekłej choroby.

W wyniku ekstrapolacji zebranych danych na całą Polskę uzyskano ok. 1 400 chorych w 2004 r. Najwyższy wskaźnik umieralności występował w grupie osób powyżej 60. r. ż. - 1,59/100 tys. mieszkańców. Średni współczynnik umieralności dla mężczyzn wyniósł 0,34 zgonów na 100 tys. osób, a dla kobiet 0,20 zgonów na 100 tys. osób. Średni współczynnik umieralności w latach 1997-2002 był nieznacznie wyższy dla mężczyzn niż dla

kobiet, ale w grupie chorych powyżej 60. roku życia był wyraźnie wyższy wśród kobiet (0,39 vs 0,23 zgony/100 tys. mieszkańców). Dane pochodzące z omawianego badania przedstawiono w Tab. 4 poniżej.¹²

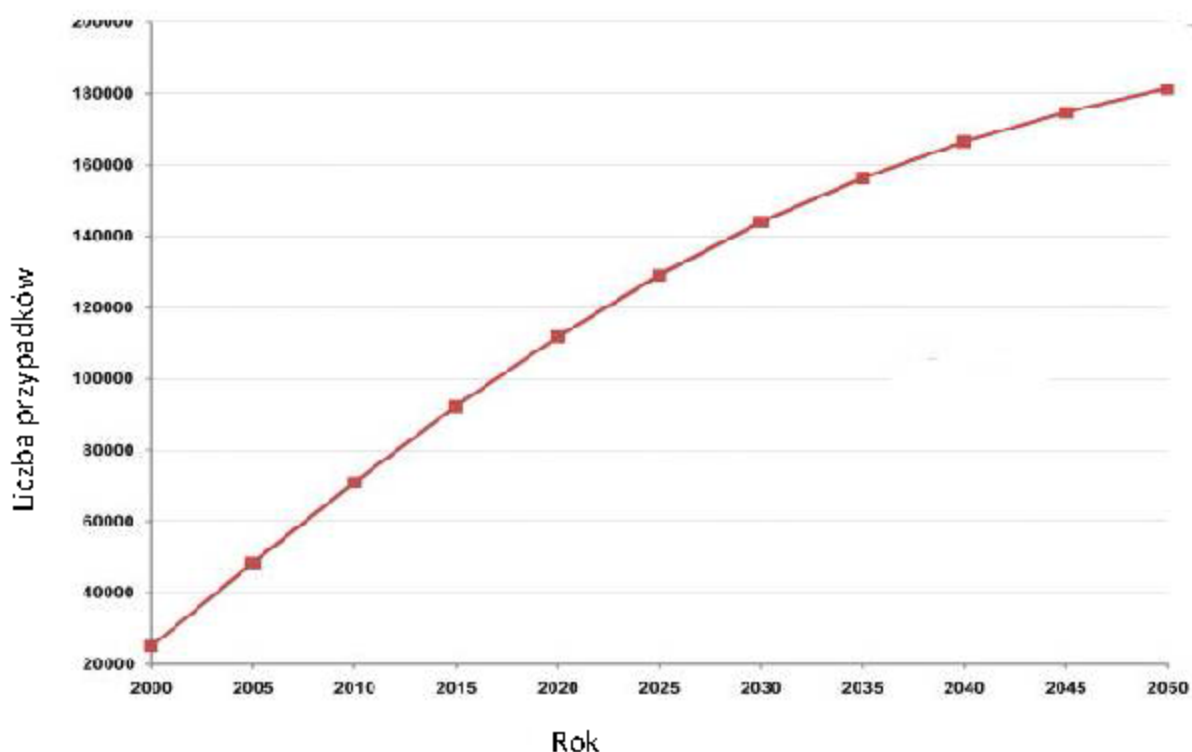
Tab. 4. Zachorowalność z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1994-2002 w województwie pomorskim.¹²

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
zachorowalność na 100 tys. osób na rok	0,6	0,6	0,8	0,8	0,6	1,0	0,5	1,1	1,1
- mężczyźni	0,7	0,5	1,3	0,9	0,8	0,9	0,7	1,6	1,4
- kobiety	0,5	0,7	0,3	0,6	0,4	1,1	0,3	0,7	0,8

Zachorowalność na PBSz wg europejskich wytycznych dotyczących diagnozy i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej *European Society of Medical Oncology (ESMO) 2012* mieści się pomiędzy 1 a 1,5 przypadków na 100 000 osób na rok, bez istotnych różnic etnicznych i bez względu na obszar geograficzny. Mediana wieku, w którym dokonuje się diagnozy zawiera się między 60. a 65 r.ż. w Europie, ale jest nieco niższa w młodych populacjach. Współczynnik chorobowości stale rośnie ze względu na znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego związane z wprowadzeniem terapii celowanej.¹³

Z kolei zgodnie z wynikami analizy wykonanej w 2012 r. w Stanach Zjednoczonych, odnotowuje się ok. 4800 nowych przypadków PBSz rocznie. Rozpowszechnienie PBSz wynosiło 70 000 chorych w 2010 r. i szacuje się, że wzrośnie ono do 112 000 chorych w 2020 r., 144 000 w 2030 r., 167 000 w 2040 r. i 181 000 przypadków w 2050 r., osiągając wtedy poziom bliski fazie *plateau* zdefiniowanej jako czas, w którym zachorowalność i umieralność równoważą się i występuje brak spodziewanego wzrostu rozpowszechnienia choroby (Ryc. 6). Prawdopodobieństwo spełnienia się tych prognoz jest wysokie, jeśli stosowanie TKI drugiej generacji, tj. dazatynibu, nilotynibu i bosutynibu będzie kontynuowane.¹⁴

Ryc. 6. Przewidywane rozpowszechnienie przewlekłej białaczki szpikowej w Stanach Zjednoczonych.¹⁴



Zestawienie danych dotyczących zapadalności na PBSz na podstawie rejestrów chorych oraz badań obserwacyjnych na świecie przedstawiono w Tab. 5 poniżej.¹⁵

Tab. 5. Zestawienie danych dotyczących zapadalności na PBSz na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie.¹⁵

Rejestr/badanie	Czas trwania obserwacji	Zapadalność*
SEER USA	1998-2000	1,8**
	2000-2005	1,0
<i>France</i>	1985-2006	0,8
<i>Swedish Cancer Registry</i>	1998-2000	0,7
	2006	0,7
<i>Thames Registry</i>	1999-2000	0,8
<i>Leukemia Research Fund</i>	1984-1993	0,6
<i>Cancer Registry of Saarland</i>	1998-2000	1,0
	2005	0,7
<i>Southeast Germany</i>	2004	1,3

*dla standardowej populacji świata; ** standardowa populacja USA.

2.5 Objawy

U ok. 20% chorych PBSz wykrywane jest przypadkowo przy wykonywaniu morfologii krwi obwodowej. W chwili rozpoznania u około 30% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy. U niektórych chorych występują objawy ogólne. Inne objawy związane są z wystąpieniem niedokrwistości lub małopłytkowości. Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą: uczucie zmęczenia, zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, utrata apetytu, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, uczucie pełności w nadbrzuszu spowodowane powiększeniem śledziona, zmniejszenie masy ciała i nadmierne pocenie się. Większość z wymienionych objawów ma charakter niespecyficzny. Do objawów nadlepkoci spowodowanej wysoką leukocytozą należą: pojawienie się lub nasilenie niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia świadomości do śpiączki włącznie. Objawy te związane są z upośledzeniem utlenowania narządów wewnętrznych. Pojawia się również skaza naczyniowa. Możliwe są bóle kostne oraz powiększenie wątroby i/lub śledziona skutkujące bólami brzucha. Pojawiające się w trakcie rozwoju choroby objawy można podzielić na 3 główne grupy:^{3,5}

1. Objawy związane z dużą leukocytozą:
 - a) utrata masy ciała związana z przyspieszonym metabolizmem;
 - b) leukostaza, czyli zaburzenie przepływu krwi w mikrokrążeniu związane z dużą liczbą leukocytów:
 - zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia świadomości);
 - zaburzenia widzenia;
 - ból głowy;
 - objawy hipoksemii związane z zaburzeniami przepływu krwi w naczyniach płucnych;
 - priapizm (bolesny wzwód prącia) – może być pierwszym objawem PBSz;
2. powiększenie wątroby i śledziona (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania);
3. ból w lewym podżebrzu i uczucie pełności w jamie brzusznej spowodowane powiększeniem śledziona – późny objaw.⁴

2.6 Przebieg naturalny

PBSz przebiega w trzech fazach: pierwszej przewlekłej, następującej po niej fazie akceleracji i trzeciej fazie blastycznej, którą określa się przełomem blastycznym lub kryzą blastyczną. U ~40% chorych PBSz rozpoznawane jest przypadkowo podczas badań kontrolnych. Nie zawsze obserwuje się fazę akceleracji. W ok. 85% przypadków choroba rozpoznawana jest w fazie przewlekłej.^{4,16}

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia, w której występuje tylko zmiana genetyczna, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy choroby; w fazie blastycznej, w klonie białaczkowym pojawiają się dodatkowe zmiany

genetyczne zmieniające charakter białaczki na ostry: mieloblastyczny – częściej i limfoblastyczny – rzadziej) lub stopniowo przechodzi poprzez fazę akceleracji/przyspieszoną (w fazie akceleracji następuje progresja choroby mimo leczenia) do fazy blastycznej. Faza przyspieszona i kryzy blastycznej charakteryzują się nagromadzeniem abberacji cytogenetycznych (w fazie akceleracji w 50-80%), opornością na leczenie i złym rokowaniem. Faza przełomu blastycznego charakteryzuje się wzrostem komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę. Komórki blastyczne w 70-80% mają fenotyp mieloblastów, a w 20-30% fenotyp limfoblastów. U ok. 10% chorych dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku.^{4,17}

2.7 Rokowanie

Średni czas przeżycia chorych nieleczonych w fazie przewlekłej wynosi około 3 lat, natomiast w przypadku wystąpienia fazy przyspieszonej choroby czy fazy blastycznej nie przekracza zazwyczaj 12 miesięcy. Średni czas przeżycia w nieleczonej kryzy blastycznej, w której dochodzi do wzrostu komórek blastycznych, odpowiada nieleczonej ostrej białaczce i wynosi kilka tygodni.¹⁶

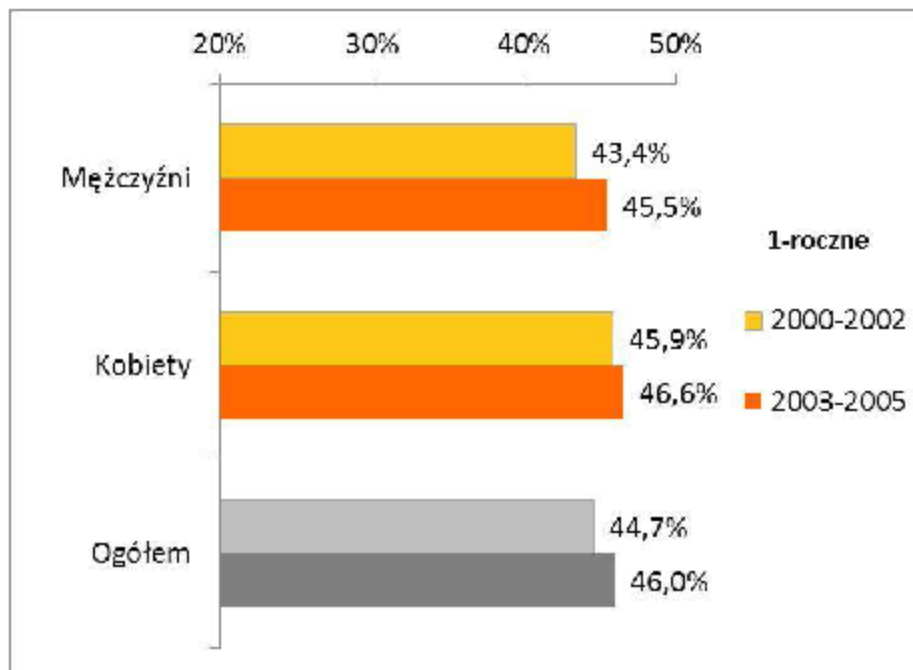
Średni czas przeżycia w przypadku chorych leczonych hydroksymocznikiem wynosi 3-4 lata. Wśród chorych leczonych interferonem alfa, którzy osiągnęli remisję cytogenetyczną (10%), odsetek 10-letnich przeżyć bez progresji choroby wynosi 60-80%.⁴

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek CCyR wynosi 82%, a odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania IRIS). Odsetek chorych, u których występuje progresja choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii i wynosi 2,8%, a następnie zmniejsza się i w 7. roku terapii wynosi 0,4%. Odpowiednie leczenie PBSz może prowadzić do remisji choroby i skutkować wynikami przeżycia zbliżonymi do uzyskiwanych w populacji ogólnej.⁴

Odsetek przeżyć chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, allo-HSCT; od dawcy rodzinnego) wynosi 75-80%.^{3,4}

Zgodnie z danymi KRN wśród polskich pacjentów, u których zdiagnozowano białaczkę szpikową (brak danych dla PBSz) w latach 2000-2002, 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 43,4% u mężczyzn i 45,9% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik 1-roczych przeżyć był wyższy. Wśród zdiagnozowanych wtedy mężczyzn wynosił on 45,5%, a wśród kobiet 46,6% (Ryc. 7).⁹

Ryc. 7. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na białaczkę szpikową w Polsce.⁹



2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Celem postępowania diagnostycznego jest rozpoznanie oraz określenie stadium choroby, co wyznacza następowe leczenie. Do badań zalecanych w procesie diagnozowania PBSz należą:

- morfologia obwodowa,
- morfologia szpiku,
- badania cytogenetyczne,
- badania molekularne,
- inne badania laboratoryjne.^{4,17}

Badania morfologiczne pozwalają między innymi na ustalenie fazy choroby w chwili rozpoznania, która jest wówczas najważniejszym czynnikiem rokowniczym. W chwili rozpoznania w morfologii krwi obwodowej występuje neutrofilowa leukocytoza, zwykle przekraczająca 20 G/l (wartość średnia w chwili rozpoznania to ok. 100 G/l). W rozmazie obecne są komórki układu granulocytowego na wszystkich etapach dojrzewania, często z blastami włącznie. Ich odsetek zwiększa się w miarę wzrostu leukocytozy, jednak zwykle nie przekracza 10%. Bazofilia będąca bardzo charakterystycznym, choć nieczęstym objawem laboratoryjnym w PBSz może o kilka lat wyprzedzać pojawienie się leukocytozy, podobnie jak nadpłytkowość, która występuje u około 1/3 chorych w chwili rozpoznania. W momencie rozpoznania zwykle nie występuje niedokrwistość, która jest częściej obecna w bardziej zaawansowanych fazach choroby.¹⁸

Badanie kariotypu umożliwia ustalenie rozpoznania na podstawie obecności chromosomu Philadelphia i dostarcza informacji o dodatkowych zaburzeniach cytogenetycz-

nych, które mogą mieć znaczenie rokownicze. Ocena cytologiczna aspiratu dostarcza informacji między innymi o odsetku blastów i bazofilów, który - podobnie jak ich odsetek we krwi obwodowej - jest jednym z kryteriów definiujących fazę choroby. Szpik jest najczęściej bogatokomórkowy, a odsetek dojrzewających prawidłowo do stadium segmenta komórek linii granulocytarnej - zwiększony; wzrasta także odsetek komórek linii megakariocytowej i zwykle dochodzi do zmniejszenia odsetka komórek linii czerwono-krwinkowej. W trepanobiopsji można dodatkowo stwierdzić cechy włóknienia retikulowanego i neoangiogenezy. Na podstawie badań PCR ustala się typ i ilość transkryptu *BCR-ABL*.¹⁸

Rozpoznanie PBSz w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej ustalane jest u około 5-10% chorych.¹⁹ Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i przełomu blastycznego zestawiono w Tab. 6 poniżej.^{4,5}

Tab. 6. Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i przełomu blastycznego przewlekłej białaczki. 4,5

Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej				
<i>European Leukemia Net</i> (zmodyfikowane)	Sokal i wsp.	<i>International Bone Marrow Transplant Registry</i>	<i>M.D. Anderson Cancer Center</i>	<i>World Health Organization</i>
Faza akceleracji				
odsetek blastów we krwi obwodowej lub w szpiku 15-29%	blasty we krwi obwodowej lub szpiku $\geq 5\%$	brak możliwości kontroli liczby leukocytów w trakcie leczenia za pomocą HU lub busulfanu	liczba blastów we krwi $\geq 15\%$	liczba blastów we krwi 10-19% leukocytów i/lub obecne jądrzaste komórki szpiku
bazofilia $\geq 20\%$	odsetek bazofili $> 20\%$	szybki czas podwojenia liczby leukocytów (< 5 dni)	liczba blastów i promielocytów we krwi $\geq 30\%$	liczba bazofili we krwi obwodowej $\geq 20\%$
małopłytkowość $< 100\ 000/\mu\text{l}$ (niezwiązane z leczeniem)	liczba płytek $> 1000 \times 10^9/\text{l}$, pomimo adekwatnego leczenia	liczba blastów we krwi obwodowej lub szpiku $\geq 10\%$	liczba bazofili we krwi $\geq 20\%$	przetrwała małopłytkowość ($< 100 \times 10^9/\text{l}$) niezwiązana z leczeniem lub nadpłytkowość ($> 1000 \times 10^9/\text{l}$) nieodpowiadająca na leczenie
nadpłytkowość $> 1\ 000\ 000/\mu\text{l}$ (oporna na leczenie)	cechy ewolucji klonalnej	liczba blastów i promielocytów we krwi lub szpiku $\geq 20\%$	małopłytkowość niezwiązana z leczeniem $< 100 \times 10^9/\text{l}$	zwiększenie wielkości śledziony i liczby leukocytów
klonalna ewolucja genetyczna (dodatkowe aberracje chromosomowe)	liczne neutrofile Pelger-Huet- - podobne, jądrzaste formy erytrocytów, fragmenty jąder megakariocytów	liczba bazofili i eozynofili we krwi $\geq 20\%$	ewolucja klonalna choroby	cytogenetyczne cechy ewolucji klonalnej choroby
	obecność włóknienia kolagenowego w szpiku	anemia lub małopłytkowość nieodpowiadająca na leczenie HU lub busulfanem		
	niedokrwistość lub małopłytkowość niezwiązana z leczeniem	przetrwała nadpłytkowość		
	progresywna splenomegalia	ewolucja klonalna choroby		
	czas podwojenia liczby leukocytów < 5 dni	progresywna splenomegalia		
	gorączka nieokreślonego pochodzenia	wystąpienie zwłóknienia szpiku		
Faza blastyczna				

Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej

<i>European Leukemia Net</i> (zmodyfikowane)	Sokal i wsp.	<i>International Bone Marrow Transplant Registry</i>	M.D. Anderson <i>Cancer Center</i>	<i>World Health Organization</i>
odsetek blastów $\geq 30\%$ pozaszpikowe nacieki białaczkowe		liczba blastów $\geq 20\%$ leukocytów krwi obwodowej lub obecność jądrzastych komórek szpiku pozaszpikowa proliferacja blastów olbrzymie ogniska lub klastry blastów w badaniu bioptycznym szpiku		$\geq 20\%$ blastów we krwi i/lub szpiku obecność pozaszpikowych nacieków z komórek blastycznych

2.9 Leczenie

Wyleczenie PBSz lub wydłużenie czasu przeżycia chorego jest możliwe poprzez zmniejszenie komórek Ph(+) aż do uzyskania remisji wyznaczonej badaniem cytogenetycznym (remisja cytogenetyczna) lub badaniem molekularnym (remisja molekularna).

1. Kryteria odpowiedzi hematologicznej:

a) całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. *complete haematological response*, CHR):

- liczba leukocytów $<10\,000/\mu\text{l}$,
- liczba płytek $<450\,000/\mu\text{l}$,
- układ neutrofilopoetyczny bez odmłodzenia,
- obecność $<5\%$ bazofilów w rozmazie krwi obwodowej.
- w badaniu przedmiotowym śledziona niepowiększona.

2. Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej – odsetek komórek Ph(+) w szpiku kostnym:

a) odpowiedź większa (ang. *major cytogenetic response*, MCyR):

- całkowita (ang. *complete cytogenetic response*, CCyR) – 0;
- częściowa (ang. *partial cytogenetic response*, PCyR) – 1-35%;

b) odpowiedź mniejsza (ang. *minor cytogenetic response*, MiCyR) – 36-65%;

c) odpowiedź minimalna (ang. *minimal cytogenetic response*, MinimalCyR) – 66-95%;

d) brak odpowiedzi – $>95\%$.

3. Kryteria odpowiedzi molekularnej – ilość transkryptu *BCR-ABL*:

a) odpowiedź większa (ang. *major molecular response*, MMR) – ilość transkryptu *BCR-ABL* $\leq 0,1\%$ w badaniu RQ-PCR;

b) odpowiedź molekularna MR4.0 – ilość transkryptu *BCR-ABL* $\leq 0,01\%$;

c) odpowiedź molekularna MR4.5 – ilość transkryptu *BCR-ABL* $\leq 0,0032\%$;

d) odpowiedź molekularna MR5 – ilość transkryptu *BCR-ABL* = $0,001\%$.⁴

Celem leczenia PBSz jest jak największa redukcja liczby komórek białaczkowych. Dlatego w trakcie terapii konieczne jest stosowanie metod badawczych o odpowiedniej czułości. Niezwykle ważne jest ścisłe przestrzeganie zaleceń dotyczących czasu i rodzaju wykonywanych badań służących ocenie skuteczności leczenia. Osiągnięcie i utrzymanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w czasie przewidzianym dla odpowiedzi optymalnej to wskaźnik o największej wartości, wpływający na czas do progresji choroby i całkowity czas przeżycia chorych. Podobne, lecz mniej udokumentowane znaczenie ma osiągnięcie większej odpowiedzi molekularnej.^{1B}

Przed przystąpieniem do leczenia należy choremu przedstawić możliwości leczenia. Wiedza na temat patogenezы PBSz była podstawą do opracowania pierwszego z **inhibitorów kinazy tyrozynowej** (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI) - **imatynibu** (IMA) - zarejestrowanego przez FDA w 2001 r. leku hamującego aktywność enzymatyczną biał-

ka AB1 oraz BCR-ABL. Imatynib jest inhibitorem kompetywnym, który współzawodniczy z ATP o miejsce wiązania w domenie kinazowej BCR-ABL i wiąże się z kinazą w stanie nieaktywnym. Oprócz kinazy BCR-ABL imatynib hamuje również receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) i kinazę receptorową C-KIT, co wykorzystano w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. W fazie przewlekłej standardowo stosuje się dawkę 400 mg 1 × dziennie, a w fazie akceleracji i przełomu blastycznego - dawkę 600 mg 1 × dziennie lub 400 mg 2 × dziennie, jednak w tych fazach choroby skuteczność leczenia jest mniejsza. Skuteczność imatynibu w leczeniu I rzutu fazy przewlekłej PBSz u pacjentów wcześniej nieleczonych oceniona w badaniu IRIS (ang. *International Randomized Study of IFN and Imatinib*) okazała się znakomita. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 8 lat badania IRIS bez zdarzeń (ang. *event free survival*, EFS) wyniósł 82%, a odsetek pacjentów, którzy przeżyli 8 lat bez progresji choroby wyniósł 92%. Wyniki badania IRIS wskazujące na długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo imatynibu dotyczą 55% pacjentów, którzy rozpoczęli terapię imatynibem. W ciągu 8 lat trwania badania pozostałe 45% chorych przerwało terapię głównie z powodu nieskuteczności leczenia lub nietolerancji leku. Wyniki niezależnych badań klinicznych z różnych ośrodków wskazują, że około 20% pacjentów otrzymujących imatynib nie uzyskuje remisji cytogenetycznej, a u kolejnych 10%-30% chorych z czasem dochodzi do rozwoju oporności lub nietolerancji na leczenie. Niepowodzenie leczenia może wynikać z nieregularnego przyjmowania leku, zaburzeń transportu leku do komórki, oporności komórek białaczkowych na lek spowodowanej np. mutacjami genu *BCR-ABL*, prowadzących do obniżenia wrażliwości kinazy na działanie inhibitora poprzez zmiany konformacyjne miejsca wiązania lub uniemożliwienie przejścia kinazy w stan nieaktywny, niezbędny do związania imatynibu lub amplifikacją genu *BCR-ABL*.^{4,18,19,20}

Imatynib, choć skutecznie eliminuje komórki białaczkowe z krwi i szpiku, to nie prowadzi do eradykacji komórek nowotworowych ze szpiku. Około 0,5% populacji komórek CD34+ u pacjenta z PBSz to macierzyste komórki białaczkowe, które są niewrażliwe na imatynib i zahamowanie aktywności kinazy BCR-ABL nie powoduje ich śmierci. Prowadzone są badania mające pomóc w wytypowaniu, u których chorych w wieloletniej remisji można bezpiecznie odstawić terapię.²⁰

Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność IMA spowodowały, że niedługo po ich opublikowaniu stał się on lekiem I rzutu w leczeniu fazy przewlekłej PBSz i odsunął na dalszy plan terapię z wykorzystaniem allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. U większości chorych stosowanie imatynibu skutkuje uzyskaniem odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej na leczenie oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia wolnego od progresji. Około 10-30% pacjentów wykazuje oporność lub nietolerancję na leczenie imatynibem, a po 6 latach pierwotną dawkę IMA (400 mg/d.) przyjmuje około 60% chorych, co oznacza, że u około 40% pacjentów istnieje konieczność jej zwiększenia lub zastoso-

wania innego leku, głównie **TKI drugiej generacji** – inhibitorów zaprojektowanych do zahamowania kinazy, odpornej na działanie imatynibu, tj. dazatynib, nilotynib i bosutynib.^{18,19,20}

Dazatynib jest pochodną tialokarboksamidu i stanowi strukturalnie inną cząsteczkę niż imatynib. Podobnie jak imatynib, dazatynib jest inhibitorem ATP-kompetytywnym, jednak wiąże się z kinazą w sposób, który nie zależy od jej nieaktywnej konformacji. Dawka startowa to 100 mg/d doustnie w fazie przewlekłej, a w fazie przełomu blastycznego – 140 mg/d. Dzięki dodatkowemu działaniu na kinazy SRC dazatynib przełamuje oporność u części chorych z zaawansowaną PBSz. Nadekspresja kinaz z grupy SRC, przede wszystkim kinaz HCK i LYN, może być zaangażowana w rozwój oporności na imatynib u pacjentów z PBSz. Dazatynib ma znacznie szersze spektrum działania i hamuje również kinazę C-KIT, PDGFR, a także kinazę BTK. Wielospecyficzność dazatynibu może więc stanowić o jego przewadze nad imatynibem. Wyniki prowadzonych niedawno badań klinicznych wskazują, że pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz leczeni dazatynibem częściej osiągają odpowiedź molekularną niż chorzy otrzymujący imatynib. Z tego powodu od 2010 r. dazatynib jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu I rzutu PBSz. Niestety, choć wyniki leczenia I rzutu dazatynibem są lepsze niż w przypadku imatynibu, część chorych wciąż nie uzyskuje oczekiwanej odpowiedzi na terapię. Dazatynib nie jest skuteczny w przypadku mutacji T315I/A, V299L oraz F317L^{4,20} oraz nie powinien być stosowany u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i wysięku opłucnowego.

Nilotynib jest pochodną aminopirydyny podobną strukturalnie do imatynibu, został opracowany jako ulepszona wersja leku pierwszej generacji. Działa silniej i selektywniej niż imatynib i jest skuteczny we wszystkich przypadkach oporności na imatynib wywołanych mutacjami genu *BCR-ABL* za wyjątkiem mutacji T315I, Y253H/F, E255V/K i F359V. Od 2010 r. nilotynib jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu I rzutu PBSz. W 2012 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wydała pozytywną rekomendację dla nilotynibu w tym wskazaniu.²¹ Dawka startowa w leczeniu I rzutu to 600 mg/d doustnie, a terapii II rzutu - 800 mg/d.⁴ Nilotynib nie powinien być stosowany u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Bosutynib to drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych opracowany z myślą o leczeniu nowotworów litych z nadekspresją SRC. W przeciwieństwie do imatynibu i nilotynibu, bosutynib nie hamuje kinaz c-KIT i PDGFR. Jest natomiast aktywny wobec kinaz TEC, STE20 i CAMK2G. Bosutynib nie jest skuteczny w przypadku mutacji T315I/A i V299L. Został on zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2012 r., a przez EMA w marcu 2013 r.¹⁹ Wskazaniem do terapii tym lekiem jest oporność na terapię I rzutu. Dawka startowa wynosi 500 mg/d.^{4,20} Bosutynib charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz cukrzycą, nadciśnieniem, itp.

Ponatinib (TKI trzeciej generacji) w dawce początkowej 45 mg raz na dobę został zarejestrowany przez EMA w lipcu 2013 r. Lek został zaprojektowany tak, by unikać interakcji z izoleucyną pojawiającą się w miejscu znacznie mniejszej treoniny w wyniku mutacji T315I genu *BCR-ABL*. Poza hamowaniem kinazy ABL i BCR-ABL ponatinib skutecznie hamuje kinazy z rodziny SRC, KIT, VEGFR2, PDGFR α i FGFR1.^{20,22}

Omacetaksyna jest półsyntetyczną pochodną alkaloidu homoharringtoniny. Stanowi ona inhibitor syntezy białek, w tym antyapoptotycznego białka MCL-1.²³

Charakterystykę wybranych inhibitorów BCR-ABL przedstawiono w Tab. 7 poniżej.

Tab. 7. Charakterystyka wybranych inhibitorów BCR-ABL.

Nazwa		Typ inhibitora	Hamowane kinazy
I. generacja	imatynib	ATP-kompetytywny, wiąże się z kinazą w konformacji nieaktywnej	ABL, PDGFR, C-KIT, EPH
II. generacja	nilotynib	ATP-kompetytywny, wiąże się z kinazą w konformacji nieaktywnej	ABL, PDGFR, C-KIT, EPH
	dazatynib	ATP-kompetytywny, wiąże się z kinazą w konformacji aktywnej	ABL, PDGFR, C-KIT, EPH, SRC, BTK
	bosutynib	ATP-kompetytywny, wiąże się z kinazą w konformacji aktywnej	ABL, SRC, TEC, CAMK2G, PDGFR, C-KIT
III. generacja	ponatinib (AP24534)	ATP-kompetytywny wiąże się z kinazą w konformacji nieaktywnej	ABL1, SRC, VEGFR, FGFR, PDGFR, LYN
	danusertib (PHA-739358)	ATP-kompetytywny, wiąże się z kinazą w konformacji aktywnej	Aurora A, B i C, ABL, RET, TRKA, FGFR
	rebastynib (DCC-2036)	inhibitor „switch-pocket”	Aurora, ABL1, FLT3, LYN, HCK, TIE2, KDR, TRKA
	tozasertyb (MK-0457, VX-680)	ATP-kompetytywny	Aurora A, B i C, FLT-3, JAK-2 i ABL
inhibitory allosteryczne	GNF2	inhibitor allosteryczny, wiążący się z miejscem wiązania kwasu mitystolowego	
	GNF5	inhibitor allosteryczny, wiążący się z miejscem wiązania kwasu mitystolowego	

Procedura **allo-HSCT** daje szansę trwałego wyleczenia u 75-80% pacjentów w fazie przewlekłej. Warunkiem wykonania allo-HSCT jest jednak oprócz zgodności dawcy dobry stan zdrowia, a wykonanie przeszczepu wiąże się z istotnym ryzykiem poważnych powikłań - śmiertelność okołoprzeszczepowa związana z toksycznością wysokich da-

wek cytostatyków stosowanych w tej procedurze lub związanej z rozwojem ostrej lub przewlekłej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”.^{3,4}

Każdy ze sposobów terapii jest mniej skuteczny u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PBSz w porównaniu z fazą przewlekłą. Fakt ten uzasadnia konieczność ścisłej kontroli przebiegu leczenia w celu odpowiednio wczesnego wykrycia nawrotu lub progresji choroby.¹⁸

Z innych leków stosowanych w terapii PBSz, należy wymienić **interferon alfa**, który może doprowadzić do remisji cytogenetycznej (10%) i wówczas czas przeżycia sięga 10 lat u 60-80% chorych, jednak korzyści z terapii dotyczą przede wszystkim pacjentów z grupy niskiego ryzyka, a terapia powoduje znaczne działania niepożądane. **Hydroksymocznik** jest lekiem paliatywnym, usuwa objawy choroby, lecz nie zapobiega wystąpieniu jej kolejnych etapów. Czas przeżycia przy stosowaniu hydroksymocznika wynosi 3-4 lata, czyli nie różni się od czasu przeżycia chorych nieleczonych w fazie przewlekłej.³

Chorzy, którzy osiągnęli remisję prowadzą zwykle aktywny tryb życia. Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej prowadzone jest do czasu rozwinięcia oporności lub nietolerancji na lek. Istnieje prężnie działające stowarzyszenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (stowarzyszenie PBSz), które służy wsparciem, organizuje konferencje na temat choroby i możliwości leczenia.³

Należy podkreślić, że niezależnie od oceny rokowania na podstawie wyników badań najważniejszym czynnikiem rokowniczym w chwili rozpoznania jest faza choroby, a po rozpoczęciu leczenia odpowiedź na zastosowaną terapię TKI oceniana podczas wizyt kontrolnych.¹⁹

Leczenie fazy przewlekłej PBSz ma na celu przede wszystkim wyeliminowanie komórek Ph(+) i przedłużenie życia. W tym celu stosuje się:

- 1) inhibitory kinazy tyrozynowej – imatynib, dazatynib, nilotynib, bosutynib;
- 2) przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych;
- 3) interferon alfa i hydroksymocznik (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób).⁴

W leczeniu I rzutu stosuje się imatynib, dazatynib lub nilotynib. Obecnie w Polsce jako terapia I rzutu w ramach programu lekowego finansowany jest jedynie imatynib. W przypadku oporności na imatynib lub nietolerancji na ten lek można stosować dazatynib, nilotynib (w ramach programu lekowego) lub bosutynib (obecnie nierefundowany w Polsce).⁴

Podstawową kwestią przy wyborze leku powinien być profil toksyczności, a także choroby współistniejące i możliwe interakcje z innymi lekami. Dazatynib zwiększa ryzyko nadciśnienia płucnego, a stosowanie nilotynibu może wiązać się ze wzrostem glikemii i powikłaniami naczyniowymi. Zgodnie z opinią ekspertów ze stanowiska dołączonego do wniosku refundacyjnego: [REDACTED]

W wyborze terapii II rzutu pomocne jest również badanie mutacji genu *BCR-ABL*. W przypadku niepowodzenia terapii TKI zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT.⁴

Za optymalną odpowiedź na terapię I rzutu według ELN 2009 uważa się:

- 1) 3 miesiące terapii – CHR oraz co najmniej MiCyR;
- 2) 6 miesięcy – co najmniej PCyR;
- 3) 12 miesięcy – CCyR;
- 4) 18 miesięcy – MMR.⁴

W leczeniu fazy akceleracji PBSz stosuje się imatynib, a w razie oporności - nilotynib, dazatynib lub bosutynib. Po uzyskaniu fazy przewlekłej należy dążyć do przeprowadzenia allo-HSCT.⁴

W leczeniu przełomu blastycznego stosuje się imatynib, a w razie oporności - dazatynib lub bosutynib. Po uzyskaniu fazy przewlekłej należy przeprowadzić allo-HSCT.⁴

Inhibitory kinaz tyrozynowych podlegają różnemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym, metabolizmowi w wątrobie (interakcje z innymi lekami lub substancjami), różnemu wiązaniu przez białka osocza, różnej aktywności mechanizmów transportu leku do i na zewnątrz komórki, a także enzymatycznej inaktywacji. Rekomendowane jest, aby u chorych leczonych TKI systematycznie analizować listę pozostałych leków przyjmowanych przez pacjenta pod kątem ich możliwych interakcji z TKI poprzez wpływ indukujący lub hamujący podjednostkę CYP3A4 cytochromu p450 w wątrobie.⁴

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PBSz w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu przedstawiono poniżej w rozdz. 2.9.

2.10 Wytyczne kliniczne

2.10.1 Polskie wytyczne kliniczne

2.10.1.1 PALG 2013

Poniżej przedstawiono wytyczne polskiej grupy ekspertów (ang. *Polish Adult Leukemia Group*, PALG) z Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii.¹⁹

Leczenie fazy przewlekłej PBSz

Aktualne rekomendacje dotyczące terapii I rzutu (dobrze udokumentowane wynikami badań klinicznych) potwierdziły, że rokowanie w grupie pacjentów osiągających w trak-

cie leczenia I rzutu odpowiedź suboptymalną jest istotnie gorsze w porównaniu z osobami odpowiadającymi optymalnie. Co więcej, jest ono równie niekorzystne jak u chorych z niepowodzeniem leczenia. Potwierdzono również, że jak najszybsze osiągnięcie głębokiej odpowiedzi molekularnej ma istotne znaczenie dla dalszych losów pacjenta.

W leczeniu I rzutu PBSz w fazie przewlekłej rekomendowane jest stosowanie imatynibu w dawce 400 mg/d lub dazatynibu w jednorazowej dawce dobowej 100 mg/d albo nilotinibu w dawce 2 × 300 mg/d. Wybrany sposób terapii należy kontynuować do momentu pojawienia się oporności lub objawów nietolerancji terapii. Biorąc pod uwagę dane o większej skuteczności TKI drugiej generacji w leczeniu I rzutu, zawsze należy rozważyć możliwość zastosowania najbardziej skutecznej formy leczenia już od momentu rozpoznania PBSz. Leczenie za pomocą hydroksymocznika jest dopuszczalne jedynie przez krótki czas, a także u chorych, u których leczenie TKI nie jest zalecane. Podawanie interferonu alfa jest opcją leczenia kobiet z PBSz w ciąży oraz podczas karmienia. Możliwe jest także zastosowanie interferonu alfa u pacjentów niskiego ryzyka niepomyślnego przebiegu PBSz, u których zastosowanie TKI z powodu współwystępowania schorzeń dodatkowych lub przyjmowania innych leków nie jest zalecane. Leczenie TKI powinno zostać wdrożone jak najwcześniej tuż po rozpoznaniu PBSz. Doświadczenia polskich ekspertów wskazują bowiem, że rozpoczęcie leczenia po upływie 6 miesięcy od rozpoznania wiąże się ze zmniejszoną szansą uzyskania CCyR w 12. i MMR w 18. miesiącu leczenia oraz MR4 w trakcie całego okresu leczenia IMA.

Pierwotną **oporność na leczenie TKI** należy rozpoznać u chorych, którzy po określonym czasie trwania terapii nie uzyskują określonego typu odpowiedzi na leczenie – patrz Tab. 8 poniżej.

Tab. 8. Ocena odpowiedzi na leczenie PBSz inhibitorami kinaz tyrozynowych.¹⁹

Czas oceny (miesiąc)	Optymalna	Niepowodzenie*	Ostrzeżenie
przy rozpoznaniu			dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w kom. Ph(+)**
3.	<i>BCR-ABL</i> [IS] < 10% lub co najmniej Ph+ ≤ 35% w badaniu cytogenetycznym	<i>BCR-ABL</i> [IS] > 10% i Ph+ > 35% w badaniu cytogenetycznym***	<i>BCR-ABL</i> [IS] ≥ 1%
6.	<i>BCR-ABL</i> [IS] < 1% lub Ph+ 0% w badaniu cytogenetycznym	<i>BCR-ABL</i> [IS] ≥ 1% i Ph+ w badaniu cytogenetycznym	
12. kiedykolwiek w trakcie leczenia	stały spadek liczby transkryptu	utrata CHR, CCyR, MMR, nowa mutacja genu <i>ABL</i> , dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph(+)	brak spadku poziomu transkryptu

IS – skala *International Score*.

* Rozpoznanie niepowodzenia w oparciu o jeden test wymaga potwierdzenia w kolejnym oznaczeniu w ciągu 4 tygodni. W przypadku rozpoznania niepowodzenia w dwóch niezależnych testach nie wymaga się ponownego potwierdzenia dodatkowym badaniem.

** Do zaburzeń, które w chwili rozpoznania pogarszają rokowanie, należą: +8, Ph+, iso(17q), +19. Stanowią ostrzeżenie, jeśli zostały wykryte w przynajmniej dwóch komórkach Ph(+).

*** W przypadku, gdy *BCR-ABL* ≥ 10%, należy wykonać badanie cytogenetyczne i w kierunku obecności mutacji genu *ABL*. Pacjenci, którzy uzyskują odpowiedź molekularną z poziomem *BCR-ABL* ≤ 1% po pierwszych 3 miesiącach leczenia TKI oraz głęboką odpowiedź molekularną (*BCR-ABL* ≤ 0,01%) potwierdzoną testem jakościowym lub ilościowym PCR o czułości przynajmniej 10^{-4,5}, w toku dalszego leczenia stanowią grupę chorych o najlepszym rokowaniu. Są to potencjalni kandydaci do badań klinicznych nad możliwością odstawienia TKI, mający największe szanse na uzyskanie długotrwałego przeżycia wolnego od leczenia. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest redukcja poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do ≥ 10%, zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii.

Oporność wtórna dotyczy pacjentów, u których dochodzi do utraty wcześniej uzyskanej odpowiedzi w dowolnym momencie prowadzonego leczenia. Stwierdzenie oporności jest równoznaczne z niepowodzeniem leczenia i wymaga zmiany sposobu prowadzenia terapii – patrz Tab. 9 poniżej.

Tab. 9. Zalecenia terapii PBSz w fazie przewlekłej.

Typ/faza choroby	Rekomendacja
Leczenie I rzutu	
wszyscy pacjenci	imatynib 400 mg/d lub dazatynib 100 mg/d albo nilotynib 2 × 300 mg/d
Leczenie II rzutu	
nietolerancja lub niepowodzenie:**	
• imatynibu	dazatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 × 400 mg/d, albo bosutynib 500 mg/d
• dazatynibu	nilotynib 2 × 400 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
• nilotynibu	dazatynib 100 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
niepowodzenie - wszyscy pacjenci	allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I*
Leczenie III rzutu	
nietolerancja lub niepowodzenie:**	
• imatynibu	nilotynib 2 × 400 mg/d, lub bosutynib 500 mg/d
• dazatynibu	dazatynib 100 mg/d, lub bosutynib 500 mg/d
• nilotynibu	dazatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 × 400 mg/d
niepowodzenie - wszyscy pacjenci	allo-HSCT*

* U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d (Iclusig, Ariad), po uzyskaniu rejestracji EMEA, lub omacetaksyną (Synribo, Cephalon) zarejestrowaną do leczenia chorych z mutacją T315I opornych na imatynib.

** Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja genu *ABL*, w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L, na nilotynib oporne są mutacje T315I, Y253H/F, E255 V/K oraz F359 V.

U niektórych chorych działania niepożądane podczas leczenia imatynibem mogą być przyczyną odstawienia leku z powodu jego nietolerancji. Jedną z definicji nietolerancji leczenia za pomocą TKI obejmuje wystąpienie przynajmniej jednego spośród poniższych zdarzeń:

- jakakolwiek zagrażająca życiu toksyczność niehematologiczna stopnia 4.,
- nawrót jakiejkolwiek toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4. pomimo redukcji dawki stosowanego TKI i adekwatnego leczenia objawów niepożądanych,
- wystąpienie jakiejkolwiek toksyczności niehematologicznej stopnia 2. utrzymującej się dłużej niż 1 miesiąc pomimo stosowania optymalnego leczenia wspomagającego,

-
- wystąpienie toksyczności hematologicznej stopnia 3. lub 4. nieodpowiadającej na leczenie wspomagające i wymagającej redukcji dawki do poziomu poniżej minimalnej akceptowalnej dawki skutecznej.

W przypadku potwierdzenia oporności na leczenie rekomendowane jest stosowanie TKI drugiej generacji. Wybór leku należy do lekarza prowadzącego. U chorych, u których nastąpiła progresja choroby do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, należy rozważyć allo-HSCT. U pacjentów z mutacją T315I niekwalifikujących się do allo-HSCT należy rozważyć stosowanie ponatynibu w dawce 45 mg/dl lub omacetaksyny (w leczeniu indukcyjnym 1,25 mg/m² s.c. 2 × dziennie przez 14 dni – powtarzać cyklicznie co 28 dni; w leczeniu podtrzymującym 1,25 mg/m² s.c. 2 × dziennie przez 7 dni – powtarzać cyklicznie co 28 dni).

Po leczeniu II rzutu prowadzonym za pomocą TKI drugiej generacji około 50% pacjentów uzyskuje długotrwałą CCyR. Przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii (bez minCyR po 3 mies. terapii i MMR po 12 mies. terapii) zalecane jest rozważenie decyzji o przeprowadzeniu allo-HSCT.

U pacjentów z wtórną opornością cytogenetyczną na IMA (400 mg/d), z dobrą tolerancją leczenia oraz licznymi schorzeniami współwystępującymi, z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej w trakcie stosowania TKI drugiej generacji (z wyłączeniem pacjentów z pierwotną opornością hematologiczną lub cytogenetyczną) można dokonać próby zwiększenia dawki leku na 600–800 mg/d.

W przypadku nietolerancji/oporności na IMA, **wybór leku II rzutu powinien nastąpić po indywidualnej, wnikliwej analizie ich przyczyn, po ocenie skuteczności, profilu działań niepożądanych i bezpieczeństwa potencjalnego leku II rzutu oraz analizie schorzeń współistniejących** u konkretnego pacjenta i możliwości jego dostosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu. Wystąpienie mutacji domeny kinazy genu *ABL* jest dość częstą przyczyną oporności wtórnej, zwłaszcza u pacjentów w bardziej zaawansowanych fazach choroby. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują następujące mutanty kinazy *ABL*: T315I/A, F317L i V299L. Obecność mutacji T315I, Y253H/F, E255V/K oraz F359V wiąże się natomiast z opornością na nilotynib. W przypadku wykrycia mutacji T315I u pacjentów niekwalifikujących się do allo-HSCT rekomenduje się leczenie za pomocą ponatynibu lub omacetaksyny.

Zaleca się, aby przy wyborze TKI drugiej generacji wziąć pod uwagę zwłaszcza działania niepożądane pojawiające się najczęściej oraz te, które niosą ze sobą istotne zagrożenie życia.

- Dazatynib nie jest zalecany u chorych z rozpoznaniem wcześniej wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym oraz u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym lub zastoinową niewydolnością serca.

- Nilotynib nie jest zalecany u osób z wcześniej zdiagnozowanym ostrym zapaleniem trzustki, niekontrolowaną cukrzycą, aktywną chorobą wątroby oraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych. Ostrożność w stosowaniu tego leku należy wykazać także w przypadku obecności u chorego czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów leczonych nilotynibem może dochodzić do hiperglikemii (zazwyczaj nie dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy). Stosowanie nilotynibu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT. Istnieją przeciwwskazania odnośnie stosowania nilotynibu u pacjentów z QT skorygowanego do częstości akcji serca >450 msec lub ze skorygowanym QT wydłużonym powyżej 480 msec podczas leczenia nilotynibem. Powyższa rekomendacja dotyczy również imatynibu i dazatynibu. U chorych z wydłużonym skorygowanym QT zalecane jest stosowanie **bosutynibu**, który nie wydłuża przewodnictwa w mięśniu serca.

Kolejnym krokiem **po niepowodzeniu terapii II rzutu**, w przypadku gdy pacjent pozostaje w fazie przewlekłej choroby, może być podanie TKI innego niż wcześniej stosowany, włącznie z próbą leczenia ponatynibem (po rejestracji EMA). Dotyczy to zwłaszcza osób niekwalifikujących się do procedury allo-HSCT.

Leczenie akceleracji PBSz

W przypadkach świeżo rozpoznanej PBSz w fazie akceleracji zalecany jest podawanie IMA w dawce 600 mg/d. Celem takiego leczenia jest osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej i przywrócenie fazy przewlekłej choroby. Możliwości osiągnięcia trwałej odpowiedzi cytogenetycznej są niewielkie. Dlatego też po uzyskaniu fazy przewlekłej PBSz należy dążyć do allo-HSCT. W przypadku niemożności uzyskania fazy przewlekłej PBSz w ciągu 1-3 miesięcy terapii IMA należy zastosować (po wykluczeniu obecności mutacji T315I) nilotynib w dawce 2 x 400 mg/d lub dazatynib w dawce 140 mg/d. Faza akceleracji może wystąpić również u chorych, którzy początkowo wykazywali dobrą odpowiedź na leczenie I rzutu IMA. W takiej sytuacji, po wykluczeniu obecności mutacji T315I, zalecane jest zastosowanie nilotynibu w dawce 2 razy dziennie po 400 mg lub dazatynibu w dawce 140 mg/d, a po uzyskaniu fazy przewlekłej kwalifikacja do allo-HSCT lub kontynuacja terapii, gdy nie ma możliwości przeprowadzenia transplantacji.

Leczenie kryzy blastycznej PBSz

W przypadkach świeżo rozpoznanej PBSz w fazie kryzy blastycznej leczeniem pierwszego wyboru jest IMA podawany w dawce 800 mg/d. W każdym przypadku osiągnięcia odpowiedzi cytogenetycznej, co zdarza się bardzo rzadko, należy dążyć do wykonania allo-HSCT, która jako jedyna forma terapii stwarza jakąkolwiek szansę na trwałe wyleczenie. W przypadku kryzy blastycznej odpornej na IMA (tzn. nieuzyskania fazy przewlekłej po 1-3 miesięcy terapii) lub która wystąpiła w trakcie terapii IMA, należy zastosować dazatynib w dawce 140 mg/d. W przypadku wykrycia mutacji T315I u chorych

z PBSz w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej należy zastosować polichemioterapię wg zasad przedstawionych powyżej. Możliwe jest także zastosowanie ponatynibu.

Leczenie PBSz u kobiet w ciąży

Leczeniem z wyboru w I trymestrze ciąży są leukaferazy, a w II i III trymestrze - interferon alfa. W przypadku nadpłytkowości z liczbą PLT $> 500 \times 10^9/L$ wskazane jest dodatkowo stosowanie aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej.

Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek hemopoetycznych w PBSz

Do czasu zastosowania imatynibu allo-HSCT była uważana za jedyną metodę pozwalającą na trwałe wyleczenie PBSz. Jednak ze względu na duże ryzyko powikłań związanych z tą procedurą - w tym śmiertelnych, od czasu wprowadzenia TKI allo-HSCT jest metodą zarezerwowaną do zastosowania w przypadku uzyskania drugiej fazy przewlekłej po wystąpieniu akceleracji lub kryzy blastycznej, a także w obliczu całkowitej oporności na TKI. 10-letnie przeżycie całkowite chorych na PBSz poddanych allo-HSCT wynosi 60%, a EFS - 50%. Transplantacje wykonane w drugiej i kolejnej fazie przewlekłej mają gorsze rokowanie. 18-letnie przeżycie całkowite chorych poddanych przeszczepieniu w pierwszej fazie przewlekłej wynosi 50%, a 20% u chorych poddanych transplantacji w drugiej i kolejnych fazach przewlekłych. Przeżycie po allo-HSCT zależy głównie od wieku pacjenta, fazy choroby w momencie przeszczepienia i stopnia zgodności w układzie HLA.

2.10.1.2 PTOK 2013

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PBSz zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 r.⁵

Czynniki rokownicze

Przewidzenie ryzyka niepomyślnego przebiegu PBSz umożliwiają opracowane modele prognostyczne, w tym Sokala lub Hasforda zaprojektowane odpowiednio do określania ryzyka u chorych leczonych busulfanem i hydroksymocznikiem oraz interferonem alfa, lecz stosowane również u pacjentów leczonych TKI. W przypadku wskaźnika Sokala możliwa jest identyfikacja 3 grup ryzyka: 1) niskiego (wskaźnik $< 0,8$); 2) pośredniego (wskaźnik $0,8-1,2$); 3) wysokiego (wskaźnik $> 1,2$). Analogiczne wartości dla wskaźnika Hasforda wynoszą 780 lub mniej, 781-1480 oraz powyżej 1480. Ich formuła uwzględnia odsetek komórek blastycznych, liczbę eozynofili i bazofili we krwi, wielkość śledziony, liczbę płytek krwi oraz wiek chorego.

Wskaźnik prognostyczny EUTOS opiera się na pomiarze liczby bazofili we krwi oraz ocenie stopnia powiększenia śledziony w badaniu przedmiotowym (liczba bazofili we krwi obwodowej w procentach \times maksymalna wielkość powiększenia śledziony poniżej łuku żebrowego w cm). Stosując wskaźnik EUTOS, można wyodrębnić 2 grupy chorych - o niskim i wysokim ryzyku niepomyślnego przebiegu choroby (wartość odcięcia odpo-

wiednio < 87 i ≥ 87). Aktualnie oceniana jest jego przydatność w codziennej praktyce klinicznej u pacjentów leczonych TKI.

Przewidzenie dalszego przebiegu choroby jest również możliwe na podstawie analizy retrospektywnej dynamiki uzyskiwania odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w trakcie terapii za pomocą TKI. Dostępne dane potwierdzają korzystny wpływ szybkiego uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej oraz głębokiej odpowiedzi molekularnej [redukcja liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* > 4 log w skali IS (*International Score*)] na przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

Aktualnie w **I rzucie leczenia** można zastosować imatynib, dazatynib lub nilotynib. Decyzję odnośnie wyboru konkretnego leku należy podejmować na podstawie oceny stanu biologicznego pacjenta, ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby i występowania chorób współistniejących.

Zalecenia odnośnie leczenia PBSz opierają się na zaleceniach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2013 r. (zaktualizowanych w 2016 r. (patrz rozdz. 2.10.2.1). U chorych w **fazie przewlekłej PBSz** zaleca się imatynib w dawce 400 mg/d doustnie, dazatynib w dawce 100 mg/d doustnie lub nilotynib w dawce 600 mg/d w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów w **fazie akceleracji** zalecaną dawką początkową imatynibu jest 600 mg/d. W przypadku nilotynibu należy stosować 800 mg/d w 2 dawkach podzielonych. Zalecaną dawką dazatynibu w tej grupie pacjentów jest 140 mg/d w jednej dawce doustnie. W fazie **przełomu blastycznego** zaleca się stosowanie imatynibu lub dazatynibu w dawce 2×400 mg/d oraz 1×140 mg/d. U niektórych chorych można rozważyć łączne zastosowanie z TKI chemioterapii podobnej do wykorzystywanej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej, w zależności od typu przełomu blastycznego PBSz. U pacjentów w fazie akceleracji i przełomu blastycznego, po uzyskaniu poprawy hematologicznej i cytogenetycznej należy rozważyć allo-HSCT od zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego. Zalecane postępowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* według NCCN 2013 (zaktualizowane według wytycznych NCCN 2016) przedstawiono w Tab. 11.

Niemożliwość uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych w I rzucie za pomocą wymienionych leków określa się mianem **oporności** pierwotnej. U chorych, u których po podaniu tych leków uzyskano określoną odpowiedź na leczenie, na przykład hematologiczną, cytogenetyczną lub molekularną, a następnie ją utracono występuje oporność wtórna. Przyczyną wystąpienia oporności na TKI mogą być defekty molekularne w obrębie domeny kinazowej *BCR-ABL* utrudniające wytworzenie wiązań(-nia) z cząsteczką leku lub prowadzące do utrwalenia aktywnej konformacji kinazy. Przełamanie oporności na imatynib stało się możliwe dzięki opracowaniu TKI drugiej generacji lepiej strukturalnie dopasowanych do budowy kinazy lub o odmiennym mechanizmie działania. Zarówno nilotynib, jak i dazatynib hamują zależną od ATP fosforylację więk-

szości z mutantów *BCR-ABL*, z wyjątkiem T315I. Jednym z bardziej obiecujących leków w terapii pacjentów z mutacją T315I jest TKI trzeciej generacji - ponatynib. Innym lekiem wykazującym skuteczność u części chorych z mutacją T315I jest omacetaksyna - półsyntetyczna pochodna alkaloidu homoharringtoniny.

Aktualne rekomendacje dotyczące postępowania w przypadkach niepowodzenia terapii za pomocą IMA obejmują: analizę biodostępności leku (pomiar stężenia leku we krwi), ocenę zgodności dawki zaleconej przez lekarza z dawką leku rzeczywiście przyjmowaną przez pacjenta (*compliance, adherence*), obecność chorób współwystępujących, charakter odpowiedzi na IMA (nietolerancja, niepowodzenie) oraz analizę obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1*. Wskazania do analizy w kierunku obecności mutacji onkogenu *BCR-ABL1* zaproponowane przez NCCN w 2013 roku (zaktualizowane według wytycznych NCCN 2016) przedstawiono w Tab. 10 poniżej.

Tab. 10. Wskazania do wykonania badania w kierunku obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych według *National Comprehensive Cancer Network 2016*.^{5,24}

1. Faza przewlekła

- u chorych z nieadekwatną odpowiedzią początkową na leczenie TKI (niepowodzenie w zakresie uzyskania PCyR lub *BCR-ABL1/ABL* \leq 10% [IS] po 3 miesiącach terapii, lub CCyR lub transkrypty *BCR-ABL* $>$ 1% [IS] (po 12 miesiącach leczenia))

- w przypadkach utraty uzyskanej odpowiedzi (hematologicznej lub wznowy cytogenetycznej)

- wzrost liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1/ABL* o 1 log i utrata MMR

Progresja choroby do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej

CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMR - większa odpowiedź molekularna; PCyR - częściowa odpowiedź cytogenetyczna; 1 log - 10-krotny.

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji genu *BCR-ABL1* należy odpowiedzieć na pytanie, czy wykryta zmiana jest odpowiedzialna za niepowodzenie terapii za pomocą TKI dzięki określeniu kopii mutantu w odniesieniu do całkowitej liczby kopii onkogenu *BCR-ABL* za pomocą między innymi allelospecyficznej reakcji PCR. Przedstawione zalecenia w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* według NCCN 2013 (zaktualizowane według wytycznych NCCN 2016) przedstawiono w Tab. 11 poniżej.

Tab. 11. Zalecane postępowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* według *National Comprehensive Cancer Network 2016*.^{5,24}

Mutacja	Postępowanie
T315I	Ponatynib (preferowany) lub omacetaksyna, rozważ wykonanie HSCT lub udział w badaniu klinicznym
V299L	Rozważ zastosowanie nilotynibu
T315A lub F317L/V/I/C	Rozważ zastosowanie nilotynibu lub bosutynibu
Y253H	Rozważ zastosowanie bosutynibu
E255K/V lub Y253H, lub F359V/C/I	Rozważ zastosowanie dazatynibu lub bosutynibu
Każda inna mutacja	Rozważ zastosowanie ponatynibu, dużych dawek imatynibu, dazatynibu, nilotynibu, bosutynibu lub omacetaksyny

HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Proponowany algorytm leczenia według NCCN 2013 (zaktualizowany według wytycznych NCCN 2016) przedstawiono w Tab. 12 poniżej.

Tab. 12. Rekomendowany algorytm leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową według *National Comprehensive Cancer Network 2016*.^{5,24}

Czas trwania leczenia	Odpowiedź	Zalecenia ^{*,**,***}
3 miesiące	$BCR-ABL1/ABL \leq 10\%$ (IS) lub PCyR	kontynuuj podawanie tego samego TKI w tej samej dawce [#]
	$BCR-ABL1/ABL > 10\%$ (IS) lub $< PCyR^{**,**}$	wcześniejsze leczenie imatynibem zamiana na alternatywny TKI (inny niż imatynib) lub zwiększenie dawki imatynibu do maksymalnej - 800 mg/d, jeśli jest tolerowana (gdy nie ma możliwości zamiany na inny TKI) wcześniejsze leczenie dazatynibem lub imatynibem kontynuacja leczenia wcześniejszym TKI lub zamiana na inny (poza imatynibem)
6 miesięcy	$BCR-ABL1/ABL \leq 10\%$ (IS) lub PCyR	kontynuacja dotychczasowego leczenia TKI [#]
	$BCR-ABL1/ABL > 10\%$ (IS) lub $< PCyR^{**,**}$	zamiana na alternatywny TKI (inny niż imatynib)

Czas trwania leczenia	Odpowiedź	Zalecenia ^{*,**,**}
12. miesiąc	CCyR lub <i>BCR-ABL1/ABL</i> ≤ 1%, ale >0,1% (IS)	kontynuacja dotychczasowego leczenia TKI [#]
	PCyR lub <i>BCR-ABL1/ABL</i> ≤ 10%, ale >1% (IS)	kontynuacja dotychczasowego leczenia TKI [#] lub zamiana na alternatywny TKI (inny niż imatynib) lub zwiększenie dawki imatynibu do maksymalnej - 800 mg/d, jeśli jest tolerowana (gdy nie ma możliwości zamiany na inny TKI albo omacetaksynę)
	<PCyR lub <i>BCR-ABL1/ABL</i> >10% (IS) ^{##} ^{###}	zamiana na alternatywny TKI (inny niż imatynib)
	wznowa cytogenetyczna ^{##,###}	zamiana na alternatywny TKI (inny niż imatynib) lub zwiększenie dawki imatynibu do maksymalnej - 800 mg/d, jeśli jest tolerowana (gdy nie ma możliwości zamiany na inny TKI albo omacetaksynę)

* W przypadku braku osiągnięcia celów terapii zalecana jest analiza mutacji genetycznych i ocena przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących stosowania terapii TKI przez pacjenta. ** Ponatynib jest opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z mutacją T315I lub pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ≥2 TKI. ***Omacetaksyna jest opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ≥2 TKI lub stwierdzono u nich nietolerancję ≥2 TKI. # Ta sama dawka TKI powinna być kontynuowana bez przerwy. Przerwanie leczenia TKI jest dozwolone jedynie w zakresie badań klinicznych. ## Należy rozważyć zastosowanie allo-HSCT. ### Włączenie do badań klinicznych stanowi opcję dla tej grupy pacjentów.

allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; IS - skala międzynarodowa; PCyR - częściowa odpowiedź cytogenetyczna; TKI - inhibitor kinaz tyrozynowych.

2.10.1.3 Sieć Rzeczników Pacjentów z PBSz 2013

W 2013 r. Sieć Rzeczników Pacjentów z PBSz wydała streszczenie zaleceń ELN 2013 dotyczących wytycznych postępowania w przewlekłej białaczkę szpikowej - patrz rozdz. 2.10.2.2.

2.10.2 Zagraniczne wytyczne kliniczne

2.10.2.1 NCCN 2016

Poniżej przedstawiono wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2016 r.²⁴ dotyczące leczenia PBSz.

Leczenie fazy przewlekłej PBSz

I rzut:

- imatynib w dawce 400 mg raz dziennie jest wciąż rekomendowaną terapią I rzutu dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej (kategoria 1);
- na podstawie akceptacji FDA również nilotynib (300 mg dwa razy dziennie) i dazatynib (100 mg raz dziennie) są rekomendowane w terapii I rzutu nowo rozpoznanej PBSz w fazie przewlekłej;
- allo-HSCT nie stanowi terapii I rzutu dla pacjentów w fazie przewlekłej PBSz;
- wybór terapii I rzutu powinien zależeć od oszacowania ryzyka, doświadczenia lekarza, wieku pacjenta, zdolności do tolerowania terapii i aktualnych przeciwwskazań (różne profile bezpieczeństwa TKI drugiej generacji);
- uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej determinuje odpowiedź na leczenie TKI;
- celem terapii jest uzyskanie CCyR w ciągu 12 lub 18 mies. od rozpoczęcia terapii i zapobieganie progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego;

II rzut:

- zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg dziennie w niektórych przypadkach zwalcza pierwotną oporność na leczenie, ale czas trwania odpowiedzi zazwyczaj jest krótki (korzyści mogą odnieść pacjenci z nawrotem cytogenetycznym lub suboptymalną odpowiedzią na imatynib w dawce 400 mg dziennie);
- dazatynib, nilotynib i bosutynib wykazują aktywność przeciwko wielu mutacjom domeny kinazy genu *BCR-ABL* powodującym oporność na leczenie imatynibem (poza T315) i stanowią skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów opornych na leczenie imatynibem;
- bosutynib wykazuje wysoką skuteczność wśród pacjentów z mutacjami genu *BCR-ABL* opornymi na leczenie dazatynibem (F317L) i nilotynibem (Y253H oraz F359C/I/V);
- ponatynib wykazał skuteczność w leczeniu pacjentów z mutacjami: E255K/V, F317L, F359V, G520E, M351T, T315I i Y253H;
- omacetaksyna (zalecana w leczeniu pacjentów z chorobą oporną lub nietolerancją na co najmniej 2 TKI) wykazała skuteczność w leczeniu różnych rzutów PBSz, łącznie z mutacją T312I.

Leczenie zaawansowanej PBSz (faza akceleracji i kryzy blastycznej)

- pacjenci z zaawansowanymi postaciami PBSz powinni być leczeni w specjalistycznych ośrodkach;
- uczestnictwo w badaniach klinicznych jest wskazane dla wszystkich pacjentów w fazie akceleracji i kryzy blastycznej;
- imatynib (600 mg raz dziennie), dazatynib (140 mg raz dziennie), nilotynib (400 mg 2 razy dziennie) lub bosutynib (500 mg raz dziennie) stanowią odpowiednie opcje terapeutyczne dla pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie akceleracji;
- w zależności od odpowiedzi na leczenie TKI w fazie akceleracji można rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT;
- omacetaksyna stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów opornych na 2 lub więcej TKI i/lub nietolerujących 2 lub więcej TKI;
- dla pacjentów w postaci szpikowej lub limfatycznej kryzy blastycznej PBSz rekomendowana jest monoterapia TKI lub terapia TKI w połączeniu z chemioterapią z następującą allo-HSCT (jeśli jest wykonalna);
- w przypadku postaci limfatycznej kryzy blastycznej PBSz, należy stosować chemioterapię typową dla leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej;
- w przypadku postaci szpikowej kryzy blastycznej PBSz, należy stosować chemioterapię typową dla leczenia ostrej białaczki szpikowej;
- wśród pacjentów z progresją PBSz do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego wybór terapii TKI zależy od wcześniej stosowanego leczenia i/lub analizy mutacji genetycznych;
- przed rozpoczęciem terapii pacjentów z PBSz w fazie akceleracji lub blastycznej, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie TKI, zaleca się przeprowadzenie analizy mutacji genetycznych.

Rekomendacje dotyczące zastosowania allo-HSCT

Faza przewlekła PBSz:

- powszechne stosowanie allo-HSCT jest ograniczone dostępnością dawcy i wysoką toksycznością procedury, szczególnie wśród starszych pacjentów;
- allo-HSCT jest rekomendowane u pacjentów z mutacją T315I oporną na leczenie TKI;
- ocena pacjenta pod względem allo-HSCT na podstawie odpowiedzi na leczenie TKI jest wskazana, jeśli nie uzyskano istotnych odpowiedzi na leczenie:
- *BCR-ABL1/ABL1* >10% (IS) lub brak PCyR po 3 i 6 mies.;
- mniejsza odpowiedź cytogenetyczna lub jej brak po 12 mies.;
- mniej niż CCyR po 12 mies.;
- nawrót cytogenetyczny w 12 lub 18 mies.

Faza zaawansowana PBSz:

- powinno się rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT u pacjentów w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej PBSz;
- u pacjentów z progresją choroby do fazy akceleracji lub blastycznej po terapii TKI zaleca się stosowanie innego TKI przed przeprowadzeniem allo-HSCT.

Rekomendacje dotyczące monitorowania terapii i kontynuowania terapii zestawiono odpowiednio w Tab. 13 i Tab. 14 poniżej.

Tab. 13. Rekomendacje dotyczące monitorowania terapii z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej i analizy mutacji.^{24,25}

Badanie	Rekomendacja
cytogenetyczne szpiku kostnego	<p>przy diagnozie celem określenia fazy choroby; jeśli pobranie szpiku jest niewykonalne, akceptowaną metodą potwierdzenia diagnozy PBSz jest fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> z użyciem podwójnej sondy dla genów <i>BCR</i> i <i>ABL</i>*</p> <p>po 3 mies. i po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, jeżeli QPPCR z użyciem IS jest niewykonalne</p> <p>po 12 mies. od rozpoczęcia leczenia, jeśli nie stwierdzono CCyR lub MMR; brak MMR przy stwierdzeniu CCyR nie jest traktowany jako brak odpowiedzi na leczenie</p> <p>rosnący poziom transkryptu <i>BCR-ABL</i> bez MMR</p>
ilościowe RT-PCR (QPCR)	<p>przy diagnozie</p> <p>co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia; po osiągnięciu CCyR co 3 mies. przez 3 lata, a następnie co 3-6 mies.</p> <p>w przypadku rosnącego poziomu transkryptu <i>BCR-ABL</i> (wzrost 1-log) z MMR, QPCR powinno być powtarzane co 1-3 mies.</p>
analiza mutacji domeny kinazy genu <i>BCR-ABL</i>	<p>faza przewlekła</p> <p>nieadekwatna początkowa odpowiedź na leczenie TKI (brak PCyR lub <i>BCR-ABL/ABL</i> > 10% (IS) w 3 i 6 mies. lub poniżej CCyR w 12 i 18 mies.</p> <p>jakakolwiek oznaka utraty odpowiedzi (zdefiniowana jako nawrót hematologiczny lub cytogenetyczny)</p> <p>wzrost 1-log poziomu transkryptu <i>BCR-ABL</i> i utrata MMR</p> <p>progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego</p>

* metoda hybrydyzacji fluorescencyjnej w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie nie została odpowiednio zbadana.

Tab. 14. Rekomendacje dotyczące kontynuowania terapii w zależności od odpowiedzi na leczenie I rzutu wg NCCN 2016.²⁴

Obserwacja	Odpowiedź	Rekomendacje ^{*,**,***,#}
3 miesiące	<i>BCR-ABL1/ABL1</i> ≤10% (IS) lub PCyR	kontynuacja tej samej dawki TKI ^{**} <i>wcześniejsze leczenie imatynibem</i> zamiana na inny TKI
	<i>BCR-ABL1</i> >10% lub brak PCyR ^{***}	zwiększenie dawki maksymalnie do 800 mg imatynibu, jeśli jest tolerowana (jeśli pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do innych TKI) <i>wcześniejsze leczenie dasatynibem lub nilotynibem</i> kontynuacja tej samej dawki TKI lub zamiana na inny TKI (inny niż imatynib)
6 miesięcy	<i>BCR-ABL1/ABL1</i> ≤10% (IS) lub PCyR	kontynuacja tej samej dawki TKI ^{**}
	<i>BCR-ABL1</i> >10% lub brak PCyR ^{***}	zamiana na inny TKI
12 miesięcy	CCyR	kontynuacja tej samej dawki TKI ^{**}
	PCyR	kontynuacja tej samej dawki TKI lub zamiana na inny TKI zwiększenie dawki maksymalnie do 800 mg imatynibu, jeśli jest tolerowana (jeśli pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do innych TKI lub omacetaksyny)
	odpowiedź cytogenetyczna mniejsza lub jej brak ^{***}	zamiana na inny TKI zamiana na inny TKI
	nawrót cytologiczny ^{***}	zwiększenie dawki maksymalnie do 800 mg imatynibu, jeśli jest tolerowana (jeśli pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do innych TKI lub omacetaksyny)
18 miesięcy	CCyR	kontynuacja tej samej dawki TKI ^{**}
	brak CCyR lub nawrót cytologiczny ^{***}	zamiana na inny TKI

* jeśli poszczególne odpowiedzi na leczenie nie zostaną osiągnięte, wskazana jest analiza mutacji genetycznych oraz ocena stopnia zastosowania się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia;

** jeśli poszczególne odpowiedzi na leczenie nie zostaną osiągnięte, wskazana jest ocena wykonania allo-HSCT na podstawie odpowiedzi na TKI;

*** ponatynib stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją T315I lub dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie 2 lub więcej TKI;

omacetaksyna jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie tolerują leczenia co najmniej 2 TKI lub w przypadku choroby odpornej na leczenie nie uzyskali odpowiedzi na 2 lub więcej TKI;

ta sama dawka TKI powinna być stosowana nieprzerwanie; przerywanie stosowania TKI dozwolone jest tylko w ramach badań klinicznych;

uczestnictwo w badaniach klinicznych jest opcją terapeutyczną dla tej grupy pacjentów.

2.10.2.2 NICE 2016

Poniżej przedstawiono schemat leczenia PBSz zaproponowany przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).²⁶

I rzut leczenia PBSz

Imatynib w standardowej dawce stanowi rekomendowaną opcję leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną Ph+ przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie kryzy blastycznej. Jest również rekomendowany u chorych, którzy nie otrzymali leczenia imatynibem i u których nastąpiła progresja z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej.

Nilotynib jest zalecany w I rzucie leczenia przewlekłej fazy Ph+ PBSz pod warunkiem obniżenia ceny przez producenta leku.

Dazatynib nie jest rekomendowany w leczeniu pacjentów w przewlekłej fazie Ph+ PBSz, jednak pacjenci leczeni dazatynibem powinni kontynuować leczenie do czasu, gdy lekarz uzna za wskazane jego przerwanie.

II rzut leczenia PBSz

Nilotynib jest zalecany u pacjentów z Ph+ PBSz w fazie przewlekłej lub akceleracji, u których stwierdzono oporność choroby na leczenie z zastosowaniem standardowej dawki imatynibu lub pacjentów nietolerujących imatynibu pod warunkiem obniżenia ceny przez producenta leku.

Bosutynib nie jest zalecany w leczeniu chorych z Ph+ PBSz po nietolerancji/nieskuteczności imatynibu, jednak pacjenci leczeni bosutynibem powinni kontynuować leczenie do czasu, gdy lekarz uzna za wskazane jego przerwanie.

Dazatynib nie jest rekomendowany w leczeniu pacjentów w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej Ph+ PBSz po nietolerancji/nieskuteczności imatynibu, jednak pacjenci leczeni dazatynibem powinni kontynuować leczenie do czasu, gdy lekarz uzna za wskazane jego przerwanie.

U pacjentów stosujących interferon alfa jako I rzut leczenia, decyzję dotyczącą terapii imatynibem powinno się podjąć na podstawie odpowiedzi pacjenta na dotychczasowe leczenie i tolerancji interferonu alfa.

Imatynib w wysokich dawkach nie jest rekomendowany w leczeniu pacjentów w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej Ph+ PBSz po nieskuteczności standardowych dawek imatynibu, jednak pacjenci leczeni tym schematem leczenia powinni kontynuować terapię do czasu, gdy lekarz uzna za wskazane jego przerwanie.

2.10.2.3 European LeukemiaNet 2013

Poniżej opracowano schemat leczenia PBSz w zależności od stopnia zaawansowania zgodnie z wytycznymi ELN wydanymi w 2013 r.^{27,28}

W I rzucie leczenia rekomenduje się stosowanie jednego z trzech TKI zarejestrowanych w tym wskazaniu i dostępnych na prawie całym świecie: imatynibu (400 mg raz dziennie), nilotynibu (300 mg dwa razy dziennie) i dazatynibu (100 mg raz dziennie). Te trzy TKI mogą być stosowane również w II lub w dalszych rzutach leczenia w standardowej lub wyższej dawce (imatynib – 400 mg dwa razy dziennie; dazatynib – 70 mg dwa razy dziennie lub 140 mg raz dziennie; nilotynib – 400 mg dwa razy dziennie). W II i dalszych rzutach leczenia zarejestrowane są także: bosutynib (500 mg raz dziennie), ponatynib (45 mg raz dziennie), radotynib (dostępny w Korei) i omacetaksyna (lek nie-TKI zarejestrowany przez FDA). Typy odpowiedzi na leczenie, możliwe do uzyskania, podzielono na (Tab. 15):

- optymalną odpowiedź (najlepsza długoterminowa odpowiedź; brak wskazań do zmiany terapii);
- niepowodzenie (pacjent powinien otrzymać inne leczenie, aby zmniejszyć ryzyko progresji i śmierci);
- ostrzeżenie (charakterystyka choroby i odpowiedzi na leczenie wymaga częstszego monitorowania, aby umożliwić odpowiednio szybkie zmiany w terapii, w przypadku niepowodzenia terapii).

Tab. 15. Definicje odpowiedzi w zależności od zastosowanego rzutu leczenia TKI.

Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
terapia TKI I lub II rzutu w przypadku nietolerancji, wszyscy pacjenci z PBSz niezależnie od fazy			
początek	nie dotyczy	wysokiej ryzyko CCA/Ph+ (major route)	nie dotyczy
3 miesiące	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤10%* Ph+ ≤35% (PCyR)	<i>BCR-ABL</i> (IS) >10%* Ph+ 36-95%	brak CHR* Ph+ >95%
6 miesięcy	<i>BCR-ABL</i> IS <1%* Ph+ 0% (CCyR)	<i>BCR-ABL</i> (IS) 1-10%* Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> (IS) >10%* Ph+ >35%
12 miesięcy	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤0.1%* (MMR)	<i>BCR-ABL</i> (IS) 0.1-1%*	<i>BCR-ABL</i> (IS) >1%* Ph+ >0%
później, kiedykolwiek	MMR lub lepsza odpowiedź	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	utrata CHR, utrata CCyR, utrata MMR, potwierdzone mutacje**, mutacje CCA/Ph+
terapia TKI II rzutu			
początek	nie dotyczy	brak CHR utrata CHR podczas	nie dotyczy

Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
		terapii imatynibem wysokie ryzyko	
3 miesiące	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤10%* Ph+ <65%	<i>BCR-ABL</i> (IS) >10%* Ph+ 36-95%	brak CHR Ph+ >95% lub nowe mutacje
6 miesięcy	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤10%* Ph+ <35% (PCyR)	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤10%* Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> (IS) >10%* Ph+ >65%* nowe mutacje
12 miesięcy	<i>BCR-ABL</i> (IS) <1%* Ph+ 0 (CCyR)	<i>BCR-ABL</i> (IS) 1-10%*	<i>BCR-ABL</i> (IS) >10%* Ph+ >35%* nowe mutacje
później, kiedy- kolwiek	MMR lub lepsza od- powieź	CCA/Ph- (-7, or 7q-) <i>BCR-ABL</i> (IS) >0,1%	utrata CHR lub utrata CCyR lub PCyR nowe mutacje utrata MMR** CCA/Ph+

CCA/Ph+ - klonalne zaburzenie cytogenetyczne w klonie komórek Ph+; IS - skala międzynarodowa (ang. *International Scale*);

* i/lub; ** w 2 kolejnych badaniach, w jednym z nich ≥1%.

Nie zaleca się stosowania busulfanu. Hydroksymocznik może być stosowany jedynie przez krótki czas przed rozpoczęciem terapii TKI, zanim diagnoza PBSz zostanie potwierdzona. Monoterapia interferonem alfa jest zalecana jedynie w rzadkich przypadkach, kiedy inhibitory TKI nie mogą być zastosowane. Połączenie terapii TKI i interferonu alfa jest potencjalnie użyteczne, jednak nadal w fazie badań. Cytotoksyczna chemioterapia nie jest zalecana w fazie przewlekłej PBSz, ale może być stosowana w kontrolowaniu fazy kryzy blastycznej i w celu przygotowania pacjentów w tej fazie do allo-HSCT.

Rekomendacje dotyczące leczenia PBSz sporządzone na podstawie dowodów klinicznych przedstawiono w Tab. 16 poniżej. Zaleca się, aby przy wyborze TKI brać pod uwagę tolerancję, bezpieczeństwo oraz charakterystykę pacjenta - głównie wiek i przeciwwskazania, które mogą stanowić czynnik predykcyjny reakcji toksycznych związanych z różnymi TKI.

Tab. 16. Rekomendacje dotyczące leczenia PBSz w zależności od fazy choroby wg *European LeukemiaNet* 2013.

Rzut	Zdarzenie	TKI, dawka standardowa*					Transplantacja				
		imatynib, 400 mg/qd	nilotynib, 300 mg/bid	dazatynib, 100 mg/qd	bosutynib, 500 mg/qd	ponatynib, 45 mg/qd	poszukiwania		alloH SCT		chemioterapia
							typ HLA + rodzeństwo	niespokrewniony dawca	rozważyć	zalecane	
faza przewlekła											
I	rozpoczęcie	X	X	X			X#				
II	nietolerancja I rzutu	TKI zarejestrowane w I rzucie									
	niepowodzenie I rzutu leczenia	imatynib	X	X	X	X	X				
		nilotynib			X	X	X	X	X	X	
dazatynib			X*		X	X	X	X	X		
III	nietolerancja/niepowodzenie 2 TKI	któryś z pozostałych TKI								X	
≥ I	mutacja T315I					X	X	X	X		
faza akceleracji lub kryzy blastycznej											
pacjenci nowo zdiagnozowani, nieleczeni TKI	rozpocznij od	X†		X^			X	X			
	brak optymalnej odpowiedzi									X'	X-
pacjenci leczeni wcześniej TKI		inny TKI				X‡				X'	X-

bid - dwa razy dziennie; CCA/Ph+ - klonalne zaburzenie cytogenetyczne w klonie komórek Ph+; qd - raz dziennie;

* przy wyborze odpowiedniego TKI powinno się wziąć pod uwagę tolerancję i bezpieczeństwo oraz charakterystykę pacjenta (wiek, przeciwwskazanie);

tylko w przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych na początku terapii (wysokie ryzyko, CCA/Ph+ [major route]);

† 400 mg bid;

^ 70 mg bid lub 140 mg qd;

~ może być wymagana przed wykonaniem allo-HSCT w celu kontroli choroby i umożliwienia pacjentowi kwalifikacji do allo-HSCT;

‡ w przypadku mutacji T315I;

’ tylko pacjenci kwalifikujący się do alloHSCT, nie w przypadku niekontrolowanej, odpornej na leczenie PBSz w fazie kryzy blastycznej;

v 400 mg/bid po niepowodzeniu leczenia.

2.10.2.4 ESMO 2012

Poniżej przedstawiono wytyczne *European Society of Medical Oncology* (ESMO) dotyczące leczenia PBSz opublikowane w roku 2012.¹³

Leczenie PBSz historycznie opierało się na busulfanie, którego stosowanie obecnie nie jest zalecane, a następnie na hydroksymoczniku, który nadal jest stosowany przez krótki czas przed leczeniem właściwym w przypadku leukocytozy lub trombocytozy. Interferon alfa stał się standardem leczenia w latach 90. i pozostał nim przez dekadę do czasu wprowadzenia TKI.

Zalecenia ESMO obejmują stosowanie w I rzucie leczenia zarówno imatynibu, jak i nilotynibu i dazatynibu. Zalecenia dotyczące leczenia PBSz zestawiono w Tab. 17 poniżej.

Tab. 17. Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej wg ESMO 2012.

Rzut leczenia	Rekomendowana terapia
faza przewlekła	
I	imatynib 400 mg lub nilotynib 300 mg × 2 lub dazatynib 100 mg
II	w razie nietolerancji zamień na inny TKI, biorąc pod uwagę działania niepożądane pierwszego TKI i przeciwwskazania w przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem, należy zamienić TKI na nilotynib lub dazatynib, biorąc pod uwagę występowanie oraz typ mutacji domeny kinazy <i>BCR-ABL</i> w przypadku niepowodzenia leczenia nilotynibem lub dazatynibem, należy zamienić TKI na dazatynib lub nilotynib, biorąc pod uwagę występowanie oraz typ mutacji domeny kinazy <i>BCR-ABL</i>
III	w razie niepowodzenia leczenia dwoma lub trzema TKI, należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT
faza akceleracji/przełomu blastycznego	
nieleczeni TKI	imatynib 600 lub 800 mg lub nilotynib 400 mg × 2 lub dazatynib 140 mg, należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT
leczeni TKI	należy zamienić TKI na inny oraz rozważyć chemioterapię i przeprowadzenie allo-HSCT

Dla wszystkich rekomendacji dotyczących leczenia fazy przewlekłej, poziom dowodów wynosi I (dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej metodologicznej jakości), a stopień zaleceń to A (wysokie dowody dotyczące skuteczności ze znaczącymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane). Jednakże, wybór między trzema dostępnymi TKI opiera się na podstawie dowodów niskiej jakości, w związku z czym nie można skonstruować zdecydowanych zaleceń w tej kwestii. Dla wszystkich zaleceń dotyczących leczenia fazy akceleracji i przełomu blastycznego, poziom dowodów wynosi III/IV (prospektywne i retrospektywne badania kohortowe), a stopień zaleceń B (zdecydowane lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, generalnie zalecane). Terapie eksperymentalne w I, II i III rzucie leczenia są w trakcie badań.

Powyższe rekomendacje stosuje się w zależności od odpowiedzi na leczenie i definicji tych odpowiedzi – patrz Tab. 18 i Tab. 19 poniżej. Typy odpowiedzi można podzielić na:

- optymalną odpowiedź na leczenie (przewidywane przeżycie przy kontynuacji leczenia będzie normalne lub zbliżone do normalnego),
- niepowodzenie leczenia (terapia musi zostać zmieniona na inne TKI lub allo-HSCT),
- odpowiedź suboptymalną („ostrzeżenie” – wymagane jest monitorowanie odpowiedzi z większą starannością, a pacjent może kwalifikować się do potencjalnie lepszej opcji terapeutycznej).

Tab. 18. Ocena odpowiedzi na leczenie wg ESMO 2012.

Ocena odpowiedzi na leczenie
CHR WBC $<10 \times 10^9/l$, brak niedojrzałych granulocytów, bazofile $<5\%$, liczba płytek krwi $<450 \times 10^9/l$, śledziona niewyczuwalna
CgR całkowite CgR, brak metafazy Ph+ na podstawie CBA lub $<1\%$ <i>BCR-ABL</i> + jądra na podstawie I-FISH
częściowe CgR, 1%–35% Ph+ metafaza na podstawie CBA
mniejsze CgR, 36%–65% Ph+ metafaza na podstawie CBA
minimalne CgR, 66%–95% Ph+ metafaza na podstawie CBA
No CgR, $>95\%$ Ph+ metafaza na podstawie CBA
MR większa MMR, kiedy poziomu transkryptu <i>BCR-ABL</i> (IS) jest $\leq 0.1\%$ całkowita MR, kiedy <i>BCR-ABL</i> jest niewykrywalny z użyciem RT-Q-PCR. Poziom transkryptu może być poniżej 0,01% lub 0,0032% lub 0,001%, w zależności od czułości oznaczenia

CgR oceniana jest na komórkach szpiku z użyciem standardowej CBA. Odpowiedź molekularna jest oceniana na komórkach górnej warstwy skrzepu krwi z użyciem RT-Q-PCR i jest wyrażona jako *BCR-ABL* (IS), %. Definicje tych odpowiedzi są oparte na konsensusie ekspertów. CgR – odpowiedź cytogenetyczna; CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. *complete hematologic response*); WBC – białe krwinki (ang. *white blood cell*); CBA – technika prążkowania chromosomów (ang. *chromosome banding analysis*); I-FISH - fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *interphase fluorescence in situ hybridization*); MR – odpowiedź molekularna (ang. *molecular response*); MMR – większa odpowiedź molekularna (ang. *major molecular response*).

Tab. 19. Ocena odpowiedzi na leczenie wg ESMO 2012.

	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
3 miesiące	Ph+ ≤95% lub <i>BCR-ABL</i> <10%		Ph+ >95% lub <i>BCR-ABL</i> >10%
6 miesięcy	Ph+ ≤35% lub <i>BCR-ABL</i> <10%	Ph+ 35%-65%	Ph+ >65% lub <i>BCR-ABL</i> >10%
12 miesięcy	Ph+ 0 lub <i>BCR-ABL</i> ≤1%		Ph+ ≥1% lub <i>BCR-ABL</i> >1%
kiedykolwiek		utrata MMR	utrata CHR, utrata CCgR, mutacje

Przedstawione definicje stanowią prowizoryczną adaptację oryginalnych definicji odpowiedzi na leczenie imatynibem I rzutu zaproponowanych przez *European LeukemiaNet*. Odpowiedź optymalna oznacza wskazanie to kontynuacji leczenia, niepowodzenie zmianę leczenia, a ostrzeżenie zalecenie do uważniejszego monitorowania i gotowości do rozważanie zmiany leczenia.

CCgR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna(ang. *complete cytogenetic response*); CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. *complete hematologic response*); MMR - większa odpowiedź molekularna (ang. *major molecular response*).

W wytycznych nie uwzględniono bosutynibu jako opcji terapeutycznej w II i dalszych rzutach leczenia PBSz. Bosutynib został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 marca 2013 r., natomiast wytyczne opublikowano na podstawie ich aktualizacji z czerwca 2012 r., stąd brak wskazania tego leku jako standardowego postępowania terapeutycznego.

2.10.2.5 BCSH

I rzut leczenia PBSz

Zgodnie z wytycznymi *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH)²⁹ większość pacjentów z nowo zdiagnozowaną Ph+ PBSz w fazie przewlekłej powinna otrzymać leczenie imatynibem. Możliwe wyjątki to dzieci, które mają rodzeństwo z identycznymi antygenami HLA lub pacjenci, u których możliwy jest przeszczep syngeniczny od homozygotycznego bliźniaka. Standardowa dawka początkowa imatynibu to 400 mg/d dla dorosłego pacjenta.

Pacjenci w nowo zdiagnozowanej zaawansowanej fazie choroby (faza akceleracji lub kryzy blastycznej), którzy nie byli wcześniej leczeni imatynibem mogą rozpocząć terapię od imatynibu w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d.

II i dalsze rzuty leczenia PBSz

W przypadku niepowodzenia początkowej terapii imatynibem istnieją następujące możliwości:

- zwiększenie dawki imatynibu;

-
- zmiana na lek II rzutu, np. dazatynib, nilotynib, bosutynib lub MK-0457;
 - przeszczep allogenicznych komórek macierzystych;
 - klasyczne leki cytotoksyczne, np. cytarabina, hydroksymocznik, busulfan, decytabina, interferon alfa;
 - leki doświadczalne, np. inhibitory transdukcji sygnału, tj. inhibitory transferazy farnezylowej, inhibitory mTOR, inhibitory PI3K;
 - autoprzeszczep z komórek pobranych w chwili rozpoznania lub po osiągnięciu CCyR;
 - strategie immunoterapeutyczne.

U pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do fazy zaawansowanej podczas leczenia imatynibem nie powinno się kontynuować leczenia. Możliwe jest stosowanie TKI drugiej generacji. Należy rozważyć przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, jeśli możliwe jest zidentyfikowanie odpowiedniego dawcy.

2.10.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych

W odnalezionych wytycznych w leczeniu I rzutu przewlekłej białaczki szpikowej rekomenduje się stosowanie imatynibu oraz dwóch z pierwszych wprowadzonych na rynek TKI drugiej generacji: dazatynibu i nilotynibu. W najnowszych odnalezionych wytycznych jako leczenie I rzutu PBSz w fazie akceleracji rekomenduje się również bosutynib.

W II i kolejnych rzutach leczenia rekomendowane są przede wszystkim TKI drugiej generacji – dazatynib, nilotynib i bosutynib, a także ponatynib i omacetaksyna.

Hydroksymocznik i interferon alfa w monoterapii stosowane są w niektórych grupach pacjentów w ramach terapii paliatywnej.

Zgodnie z wytycznymi PALG 2013 **wyбір leku II rzutu powinien nastąpić po indywidualnej, wnikliwej analizie przyczyn nietolerancji/oporności na imatynib, po ocenie skuteczności, profilu działań ubocznych i bezpieczeństwa potencjalnego leku II rzutu oraz analizie schorzeń współistniejących u konkretnego pacjenta** i możliwości jego dostosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu. Sugeruje się, aby przy wyborze TKI drugiej generacji wziąć pod uwagę zwłaszcza działania niepożądane pojawiające się najczęściej oraz te, które niosą ze sobą istotne zagrożenie życia. Dazatynib nie jest zalecany u chorych z rozpoznaniem wcześniej wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym oraz u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym lub zastoinową niewydolnością serca. Nilotynib nie jest zalecany u osób z wcześniej zdiagnozowanym ostrym zapaleniem trzustki, niekontrolowaną cukrzycą, aktywną chorobą wątroby oraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych. Ostrożność w stosowaniu tego leku należy wykazać także w przypadku obecności u chorego czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów leczonych nilotynibem może dochodzić do hiperglikemii (zazwyczaj nie dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy). Stosowanie nilotynibu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT.

Istnieją przeciwwskazania odnośnie stosowania nilotynibu u pacjentów z QT skorygowanego do częstości akcji serca >450 msec lub ze skorygowanym QT wydłużonym powyżej 480 msec podczas leczenia nilotynibem. Powyższa rekomendacja dotyczy również imatynibu i dazatynibu. U chorych z wydłużonym skorygowanym QT zalecane jest stosowanie **bosutynibu**, który nie wydłuża przewodnictwa w mięśniu serca.

W Tab. 20 poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PBSz.

Tab. 20. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PBSz.

Wytyczne	PALG 2013	PTOK 2013	NCCN 2016	NICE 2016	ELN 2013	ESMO 2012	BCSH
I rzut leczenia							
imatynib	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
dazatynib	tak*	tak	tak††	nie	tak	tak	-
nilotynib	tak*	tak**	tak††	tak	tak*	tak	-
bosutynib	-	-	tak††	-	-	-	-
busulfan	-	-	-	-	nie	-	-
hydroksymocznik	-	tak/nie^	-	-	tak/nie^	-	-
interferon alfa	-	tak/nie^^	-	-	tak/nie^^	-	-
II rzut leczenia							
imatynib - wyższa dawka	-	-	tak	nie	-	-	tak
dazatynib	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
nilotynib	tak**	tak	tak	tak	tak	tak	tak
bosutynib	tak*	tak##	tak	nie	tak	-	tak
ponatynib	tak***	tak###	tak†††	-	tak	-	-
omacetaksyna	tak***	tak###	#	-	tak	-	-
allo-HSCT	#	tak†	tak††	-	tak'	'''	tak
radotynib	-	-	-	-	tak†††	-	-
chemioterapia	-	-	-	-	tak''	-	tak
busulfan	-	-	-	-	nie	-	tak
hydroksymocznik	-	nie	-	-	nie	-	tak
interferon alfa	-	tak/nie^^	-	-	tak/nie^^	-	tak

* tylko w fazie przewlekłej; ** brak rekomendacji w fazie blastycznej; *** u pacjentów z mutacją T315I niekwalifikujących się do allo-HSCT # zalecany w III lub dalszych rzutach albo u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I); ## rozważyć w przypadku mutacji: F317L/V/I/C, Y253H, E255K/V, F359V/C/I lub każdej innej mutacji; ### rozważyć w przypadku mutacji: T315I, V299L, F317L/V/I/C, Y253H, E255K/V, F359V/C/I lub każdej innej mutacji; † u pacjentów w fazie akceleracji i przełomu blastycznego, po uzyskaniu poprawy hematologicznej i cytogenetycznej; †† w fazie akceleracji i kryzy blastycznej; ††† zalecany w III lub dalszych rzutach leczenia w przypadku cytogene-

tycznej lub hematologicznej oporności na leczenie TKI; ‡ zalecany w fazie akceleracji lub blastycznej, w leczeniu pacjentów z mutacją T315I lub w III i dalszych rzutach leczenia; ‡‡ w zależności od odpowiedzi na leczenie TKI w fazie akceleracji; ‡‡‡ lek dostępny w Korei; ^ Hydroksymocznik może być stosowany jedynie przez krótki czas przed rozpoczęciem terapii TKI; ^^ monoterapia jest zalecana jedynie w rzadkich przypadkach, kiedy inhibitory TKI nie mogą być zastosowane; ' rozważyć w II rzucie leczenia lub w przypadku mutacji T315I, zalecane w III rzucie leczenia; ' ' może być wymagana przed wykonaniem allo-HSCT w celu kontroli choroby i umożliwienia pacjentowi kwalifikacji do allo-HSCT; ' ' ' należy rozważyć w razie niepowodzenia leczenia dwoma lub trzema TKI.

Jedynie w wytycznych ESMO 2012 nie uwzględniono bosutynibu jako opcji terapeutycznej w II i dalszych rzutach leczenia PBSz. Bosutynib został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 marca 2013 r., natomiast wytyczne opublikowano na podstawie ich aktualizacji z czerwca 2012 r., stąd brak wskazania tego leku jako standardowego postępowania terapeutycznego.

2.11 Rekomendacje refundacyjne

17 stycznia 2013 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną opinię dla bosutynibu w leczeniu fazy przewlekłej, fazy akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.³⁰

Bosutynib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej po niepowodzeniu poprzedniej terapii został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 4 września 2012 r.³¹

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania bosutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

- Rekomendacja AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Polska)

Nie odnaleziono rekomendacji.³²

- Rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Anglia)

Brytyjska agencja w listopadzie 2013 r. wydała negatywną opinię odnośnie refundacji bosutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Pacjenci otrzymujący bosutynib powinni mieć jednak możliwość kontynuacji leczenia dopóki oni lub ich lekarze nie uznają, że odpowiednie będzie przerwanie terapii. W analizie za właściwe komparatory w warunkach brytyjskich uznano hydroksymocznik, allo-HSCT i interferon alfa. Dowody naukowe dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa

bosutynibu z wybranymi komparatorami odznaczały się bardzo małą wiarygodnością. Najbardziej wiarygodna uzyskana kwota ICER za QALY wyniosła 40 000-50 000 £ w fazie przewlekłej choroby (w zależności od przyjętych założeń), oraz 58 000 i 60 000 £ odpowiednio w fazie akceleracji i blastycznej. Kwoty te uznano za nieefektywne kosztowo. Analiza kliniczna wskazała jednak, że pewna grupa pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi lub nie tolerują imatynibu, nilotynibu i dazatynibu mogłaby odnieść korzyści z wprowadzenia nowego, alternatywnego inhibitora kinazy tyrozynowej, takiego jak bosutynib. Allo-HSCT stanowi opcję dla niewielu pacjentów i byłoby zapewne wykonywane tylko u pacjentów, u których stwierdzonoby wcześniej niepowodzenie terapii wszystkimi TKI. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, pacjenci którzy uzyskali odpowiedź na leczenie TKI, lecz wykazują nietolerancję na lek i zmieniają go na inny, powinni utrzymać odpowiedź na leczenie. Nie stwierdza się również nietolerancji krzyżowej w obrębie inhibitorów kinaz tyrozynowych. Eksperci kliniczni potwierdzili również, że bosutynib jest wysoce selektywnym, dobrze tolerowanym TKI i ma mniej efektów ubocznych, także tych, które mogą odpowiadać za zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów przyjmujących inne TKI, tj. toksyczność hematologiczna, wysypki i wysięk w opłucnej. Aktualizacja wytycznych NICE przewidziana jest na czerwiec 2016 r.³³

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Zgodnie z rekomendacją ze stycznia 2015 r. bosutynib jest zalecany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI i dla których imatynib, dazatynib i nilotynib nie są odpowiednimi produktami leczniczymi, w ramach decyzji dotyczącej leczenia chorób ultrarazadkich. Skuteczność i bezpieczeństwo leku badano w porównaniu z hydroksymocznikiem reprezentującym najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC). Nie przeprowadzono porównania z interferonem alfa z powodu braku dowodów naukowych dotyczących tego porównania. Nie przeprowadzono również porównania z allo-HSCT, ponieważ uznano, że pacjenci kwalifikujący się do zabiegu zostaliby mu poddani przed zastosowaniem bosutynibu. Główna odpowiedź cytogenetyczna została osiągnięta przez 23 z 52 pacjentów reprezentujących „niezaspokojone potrzeby” w badaniu klinicznym fazy I/II prowadzonym bez komparatora, w którym pełna liczba pacjentów wyniosła 546 (pacjenci we wszystkich fazach choroby: przewlekłej, akceleracji i blastycznej). Przy decyzji wzięto pod uwagę *Patient Access Scheme (PAS)*, który poprawił efektywność kosztową bosutynibu.³⁴

- Rekomendacja AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)

Walijska agencja w sierpniu 2013 r. wydała negatywną opinię odnośnie refundacji bosutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono analizy stosowania bosutynibu, a decyzję wydano jedynie na podstawie negatywnej rekomendacji NICE.³⁵

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

Francuska agencja w lutym 2014 r. wydała pozytywną opinię odnośnie refundacji bosutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi – proponowany poziom refundacji: 100%.³⁶

- Rekomendacja CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada*)

Zgodnie z rekomendacją z kwietnia 2014 r. zaleca się finansowanie bosutynibu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Bosutynib powinien być refundowany wśród pacjentów z PBSz (Ph+) w fazie przewlekłej, blastycznej i akceleracji z chromosomem, którzy wykazali oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie TKI i dla których dalsze leczenie imatynibem, nilotynibem i dazatynibem jest niewskazane klinicznie.³⁷

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

Nie odnaleziono rekomendacji.³⁸

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)

Zgodnie z uproszczonymi analizami IQWiG³⁹ i *Gemeinsamen Bundesausschusses*⁴⁰ sporządzoną dla bosutynibu jako leku sierociego (lipiec 2013), uznano, że dane dotyczące bosutynibu były zbyt ograniczone, aby udokumentować dodatkowe korzyści płynące z jego zastosowania. Jednakże, po negocjacjach z wnioskodawcą, w grudniu 2013 r. podjęto pozytywną decyzję dotyczącą refundacji bosutynibu.⁴¹

Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania bosutynibu w leczeniu PBSz przedstawiono w Tab. 21 poniżej.

Tab. 21. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania bosutynibu w leczeniu PBSz.

AOTMIT	NICE	SMC	AWMSG	HAS	CADTH	PBAC	IQWiG
-	NR	R	NR	R	R	-	R

NR – rekomendacja negatywna; R – rekomendacja pozytywna.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest bosutynib (Bosulif®, Pfizer Polska Sp. z o.o.) stosowany w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową u pacjentów z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

3.1 Dane produktu

Dane dotyczące bosutynibu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).²

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu bosutynibu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do wykonania następujących czynności, zgodnie z określonym harmonogramem: należy przeprowadzić badanie z pojedynczym ramieniem, otwarte, wieloośrodkowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi – ostateczny raport z badania klinicznego zostanie przedstawiony 30.09.2018 r.

Tab. 22. Zestawienie danych dotyczących bosutynibu.

Nazwa międzynarodowa	bosutinib
Nazwa handlowa	Bosulif
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej (L01XE14)
Postać	tabletki powlekane
Skład ilościowy i jakościowy	1 tabletkę powlekaną: 100 mg lub 500 mg bosutynibu (w postaci jednowodnej)
Data dopuszczenia do obrotu	27 marca 2013 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/13/818/001-005
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania

3.2 Mechanizm działania

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-ABL, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-ABL. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck; bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora PDGF oraz c-Kit.

W badaniach *in vitro* bosutynib hamuje proliferację i przeżycie ustalonych linii komórkowych PBSz, linii komórkowych ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Ph+ oraz pobranych od pacjentów pierwotnych prymitywnych komórek PBSz. Zastosowanie bosutynibu powodowało inhibicję 16 z 18 postaci enzymu BCR-ABL opornych na imatynib ulegających ekspresji w liniach mysich komórek szpiku. Leczenie bosutynibem powodowało zmniejszenie rozmiaru guzów PBSz rozwijających się u nagich myszy i hamowało wzrost mysich guzów nowotworowych w szpiku wykazujących ekspresję postaci BCR-ABL opornych na imatynib. Bosutynib wykazuje również działanie inhibicyjne wobec receptorowych kinaz tyrozynowych c-Fms, EphA i B, kinaz z rodziny Trk, kinaz z rodziny Axl, kinaz z rodziny Tec, niektórych kinaz należących do rodziny ErbB, niereceptorowej kinazy tyrozynowej Csk, kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Ste20 oraz dwóch kinaz białkowych zależnych od kalmoduliny.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę. W badaniach klinicznych leczenie bosutynibem kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia u pacjenta.

Dostosowanie dawki

W badaniu klinicznym fazy II dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej białaczką Ph+ zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę przyjmowanej z pokarmem było dozwolone

u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym, pod warunkiem zaistnienia **którejkolwiek** z sytuacji wymienionych poniżej. Dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg łącznie u 85 pacjentów (15,2%), którzy rozpoczęli leczenie od dawki ≤ 500 mg (n = 558).

Sytuacje pozwalające na zwiększenie dawki:

- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8;
- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12.

Dawki powyżej 600 mg na dobę nie były badane i dlatego nie należy ich podawać.

Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w Tab. 23 poniżej.

Tab. 23. Zalecane modyfikacje leczenia bosutynibem.

Działania niepożądane	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Toksyczność nie-hematologiczna	Umiarkowana lub ciężka, istotna klinicznie	Przerwać stosowanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów można wznowić stosowanie leku od dawki 400 mg/d. W określonych stanach rozważyć zwiększenie dawki do 500 mg/d.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz > 5 × GGN	Przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu aktywności do wartości ≤ 2,5 × GGN, po czym wznowić stosowanie leku od dawki 400 mg/d. Jeśli powrót do danych wartości trwa > 4 tyg., rozważyć przerwanie leczenia.
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 × GGN jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny > 2 × GGN i aktywności fosfatazy zasadowej < 2 × GGN	Przerwać leczenie bosutynibem.
Biegunka	3-4 stopnia według klasyfikacji działań niepożądanych <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE).	Przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia ≤ 1. można wznowić stosowanie leku od dawki 400 mg raz na dobę
Neutropenia i małopłytkowość	ANC* < 1,0 × 10 ⁹ /l i (lub) płytki < 50 × 10 ⁹ /l	Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości ≥ 1,0 × 10 ⁹ /l i płytek krwi ≥ 50 × 10 ⁹ /l. Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg. W przypadku nawrotu cytopenii, po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg. Nie przeprowadzono oceny dawek mniejszych niż 300 mg na dobę.

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); GGN - górna granica normy.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na ograniczoną liczbę informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ GGN zostali wykluczeni z badań dotyczących PBSz. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek w trakcie badań zaobserwowano zwiększanie się ekspozycji (AUC).

Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCl obliczony ze wzoru Cockrofta-Gaulta od 30 do 50 ml/min) wynosi 400 mg na dobę.

Zalecana dawka bosutynibu dla pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCl obliczony ze wzoru Cockrofta-Gaulta < 30 ml/min) wynosi 300 mg na dobę.

Można rozważyć zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub do 400 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym, pod warunkiem zaistnienia którejkolwiek z sytuacji wymienionych poniżej.

Sytuacje uzasadniające zwiększenie dawki:

- nieuzyskanie pełnej odpowiedzi hematologicznej (CHR) do 8. tygodnia.
- nieuzyskanie pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) do 12. tygodnia.

Zaburzenia serca

Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą serca (np. niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca lub dusznicą bolesną niestabilną) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami serca należy zachować szczególną ostrożność.

Niedawno przebyte lub utrzymujące się istotne klinicznie zaburzenia żołądka i jelit

Pacjenci z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit (np. nasilonymi wymiotami i (lub) biegunką) zostali wykluczeni z badań klinicznych. W przypadku pacjentów z niedawno przebytymi lub utrzymującymi się istotnymi klinicznie zaburzeniami żołądka i jelit, należy zachować szczególną ostrożność.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bosutynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Bosulif należy przyjmować doustnie raz na dobę podczas posiłków. W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy przyjmować następnego dnia.

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niewydolność wątroby.

3.6 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania bosutynibu w badaniach klinicznych ograniczyły się do odosobnionych sytuacji. Pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę bosutynibu, należy obserwować i zastosować u nich odpowiednie leczenie podtrzymujące.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Co najmniej 1 dawkę bosutynibu stosowanego w monoterapii otrzymało 870 pacjentów z białaczką (PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego albo ostra białaczka limfocytarna z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie). Grupa ta obejmowała 248 nieleczonych wcześniej pacjentów z PBSz (badanie fazy III) oraz 570 i 52 leczonych wcześniej pacjentów z białaczką z chromosomem Ph+(2 badania fazy I/II). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 16,6 miesiąca (0,03–30,4 miesiąca), 11 miesięcy (0,03– 55,1 miesiąca) i 5,5 miesiąca (0,3–30,4 miesiąca).

W przypadku 848 (97,5%) pacjentów zgłoszono co najmniej 1 działanie niepożądane produktu leczniczego dowolnego stopnia toksyczności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego zgłoszonymi przez $\geq 20\%$ pacjentów były biegunka (78,5%), nudności (42,1%), małopłytkowość (38,5%), wymioty (37,1%), ból brzucha (33,4%), wysypka (32,4%), niedokrwistość (27,4%), gorączka (23,4%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (22,3%). Działaniami niepożądanymi produktu leczniczego stopnia 3. lub 4. zgłoszonymi przez $\geq 5\%$ pacjentów były małopłytkowość (25,4%), niedokrwistość (12,3%), neutropenia (11,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (10,2%), biegunka (9,1%), wysypka (6,1%), zwiększenie aktywności lipazy (5,2%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (5,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawione w Tab. 24 poniżej działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania bosutynibu. Poniższy wykaz powstał na podstawie oceny danych z badań przedstawionych powyżej. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu.

Klasyfikacja ukła- dów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni, n (%)	Stopnia 3., n (%)	Stopnia 4., n (%)
Zakażenia i zara- żenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu od- dechowego ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	Często	Zapalenie płuc ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Grypa	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Zapalenie oskrzeli	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Zapalenie nosogardzie- li	81 (9,3)	0	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenia	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Niedokrwistość	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leukopenia	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	Często	Gorączka neutrope- niczna	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Niezbyt często	Granulocytopenia	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Zaburzenia układu immunologiczne go	Często	Nadwrażliwość na leki	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	Niezbyt często	Wstrząs anafilaktyczny	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Zaburzenia meta- bolizmu i odży- wiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	Często	Odwodnienie	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hiperkaliemia	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hipofosfatemia	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	Często	Zawroty głowy	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Zaburzenia smaku	18 (2,1)	0	0
Zaburzenia ucha i błędniaka	Niezbyt często	Szumy uszne	8 (0,9)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Wysiłek osierdziowy	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Wydłużenie odstępu QT w EKG ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	Niezbyt często	Zapalenie osierdzia	1 (0,1)	1 (0,1)	0

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni, n (%)	Stopnia 3, n (%)	Stopnia 4, n (%)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze ^d	48 (5,5)	14 (1,6)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel	125 (14,4)	0	0
	Często	Duszność	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Wysięk opłucnowy	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Niezbyt często	Niewydolność oddechowa	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		Ostry obrzęk płuc	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
Nadciśnienie płucne		4 (0,5)	1 (0,1)	0	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Wymioty	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Nudności	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Ból brzucha ^e	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	Często	Nieżyt żołądka	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Niezbyt często	Ostre zapalenie trzustki	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Krwawienie z przewodu pokarmowego ^f	6 (0,7)	5 (0,6)	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	Często	Hepatotoksyczność ^g	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Nieprawidłowa funkcja wątroby	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)

Klasyfikacja układowych i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni, n (%)	Stopnia 3., n (%)	Stopnia 4., n (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^h	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
	Często	Pokrzywka	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Trądzik	25 (2,9)	0	0
		Świąd	71 (8,2)	3 (0,3)	0
	Niezbyt często	Rumień wielopostaciowy	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		Złuszczająca się wysypka	6 (0,7)	1 (0,1)	0
		Wysypka polekowa	5 (0,6)	1 (0,1)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	Często	Ból mięśni	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Ból pleców	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Zaburzenia czynności nerek	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Obrzęk ⁱ	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Zmęczenie ^j	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	Często	Ból w klatce piersiowej ^k	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Ból	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Astenia	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność lipazy	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Zwiększona aktywność amylazy we krwi	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Następujące określenia zostały połączone:

- ^a Zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie układu oddechowego.
- ^b Zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, pierwotne atypowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc.
- ^c Wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół wydłużonego odstępu QT.
- ^d Nadciśnieniowe zaburzenia naczyniowe, zwiększone ciśnienie krwi.
- ^e Ból brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, tkliwość brzucha, ból żołądka i jelit.
- ^f Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z żołądka, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- ^g Hepatotoksyczność, polekowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby.
- ^h Wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka ze świądem, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa.
- ⁱ Obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.
- ^j Zmęczenie, złe samopoczucie.
- ^k Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przedstawione poniżej opisy są oparte na populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa składającej się z 870 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutynibu w ramach badania fazy III z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, bądź jednoramiennych badań klinicznych fazy I/II obejmujących pacjentów z PBSz z chromosomem Ph+ w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, bądź ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Ph+ wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Spośród 224 (26%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z niedokrwistością 5 przerwało leczenie bosutynibem z powodu niedokrwistości. W grupie tych pacjentów maksymalna toksyczność stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 125 (56%) pacjentów, stopnia 3. — u 76 (34%) pacjentów, a stopnia 4. — u 23 (10%) pacjentów. Wśród tych pacjentów mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (1-658 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 12 dni (1-502 dni).

Spośród 135 (16%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z neutropenią, 13 przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia neutropenii. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 37 (27%) pacjentów. Maksymalna toksyczność neutropenii stopnia 3. wystąpiła u 66 (49%) pacjentów, a stopnia 4. - u 32 (24%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 56 dni (2-840 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 14 dni (1-454 dni).

Spośród 326 (38%) pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane z małopłytkowością, 29 (9%) przerwało leczenie bosutynibem z powodu wystąpienia małopłytkowości. Maksymalna toksyczność zdarzeń stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 115 (35%) pacjentów. Maksymalna toksyczność małopłytkowości stopnia 3. wystąpiła u 124 (38%) pacjentów, a stopnia 4. - u 87 (27%) pacjentów. Wśród pacjentów zgłaszających działania niepożądane związane z małopłytkowością mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 28 dni (1-968 dni), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 14 dni (1-666 dni).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów, u których zgłoszono działania niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy ALAT (aminotransferaza alaninowa) lub AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) wszystkich stopni, mediana czasu początku choroby obserwowana w ramach badania wynosiła 28 dni (ALAT: 6-841 dni; AspAT: 1-680 dni). Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła odpowiednio 15 dni (1-336 dni) dla aminotransferazy ALAT i 14 dni (1-595 dni) dla aminotransferazy AspAT.

W ramach całego programu badań jednoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times$ GGN i stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN wraz ze zmniejszeniem aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times$ GGN nastąpiło bez oczywistych przyczyn u 1/1209 ($< 0,1\%$) pacjentów leczonych bosutynibem. Ten wynik został uzyskany w ramach badania dotyczącego stosowania bosutynibu w połączeniu z letrozolem u pacjentki z przerzutowym rakiem piersi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Spośród 681 (78%) pacjentów, u których wystąpiła biegunka, u 665 biegunka była związana z przyjmowaniem produktu leczniczego; 8 pacjentów przerwało leczenie bosutynibem z powodu tego zdarzenia. W celu wyleczenia biegunki 461 (68%) pacjentom zostały podane skojarzone leki. Maksymalna toksyczność biegunki stopnia 1. lub 2. wystąpiła u 89% pacjentów, stopnia 3. — u 11% pacjentów, a jeden pacjent ($< 1\%$) miał biegunkę stopnia 4. Wśród pacjentów z biegunką mediana czasu do pierwszego zdarzenia wynosiła 2 dni (1-594 dni), a mediana czasu trwania biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni (1-910 dni).

Spośród 681 pacjentów z biegunką 104 (15%) musiało przerwać leczenie, jednak 98 (94%) z nich zostało ponownie poddanych leczeniu bosutynibem. Spośród pacjentów ponownie poddanych leczeniu 95 (97%) nie miało kolejnego zdarzenia związanego z biegunką ani nie przerwało leczenia bosutynibem z powodu kolejnego wystąpienia biegunki.

Zaburzenia serca

U trzech pacjentów (0,3%) wystąpił wydłużony odstęp QTcF (trwający ponad 500 ms). U ośmiu (0,9%) pacjentów, w tym u dwóch, u których wystąpił wydłużony odstęp QTcF trwający ponad 500 ms, wystąpiło zwiększenie QTcF od wartości początkowej przekra-

czające 60 ms. Pacjenci z niekontrolowaną lub istotną klinicznie chorobą układu krążenia, w tym wydłużonym odstępem QT w wyjściowym badaniu EKG, nie zostali włączeni do badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁴²

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.⁴¹

Przy wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla bosutynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, brano pod uwagę wytyczne postępowania terapeutycznego i stosowaną w Polsce praktykę kliniczną.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po nieskuteczności terapii I rzutu, w dalszych rzutach leczenia PBSz rekomendowane są przede wszystkim TKI drugiej generacji, tj.:

- dazatynib,
- nilotynib,
- bosutynib,
- ponatynib (głównie wśród chorych z mutacją T315I).

Wśród rekomendowanych leków po nieskuteczności terapii I rzutu PBSz znalazła się również omacetaksyna.

Spośród wyżej wymienionych leków, jedynie dazatynib i nilotynib refundowane są w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. w II i dalszych rzutach leczenia PBSz, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)”. Dazatynib i nilotynib to obecnie jedyne dostępne w Polsce w II i III rzucie leczenia PBSz (Ph+) leki, w związku z czym oba stanowią odpowiednie komparatory dla bosutynibu w docelowej populacji chorych w warunkach polskich.⁴³

Zarówno ponatynib, jak i omacetaksyna nie są refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, w związku z czym nie stanowią odpowiedniego komparatora dla bosutynibu.⁴³

Wybór komparatorów konsultowano w środowisku polskich ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu PBSz - patrz załącznik do wniosku refundacyjnego.

4.1 Dazatynib

4.1.1 Dane produktu

W Tab. 25 poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dazatynibu. Dane dotyczące komparatora opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Sprycel®.⁴⁴

Tab. 25. Zestawienie danych dotyczących dazatynibu.⁴⁴

Nazwa międzynarodowa	dasatinib
Nazwa handlowa	Sprycel
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej (L01XE06)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	20 mg dazatynibu lub 50 mg dazatynibu lub 70 mg dazatynibu lub 80 mg dazatynibu lub 100 mg dazatynibu lub 140 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu)
Data dopuszczenia do obrotu	22.11.2006 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/06/363/001-015
Podmiot odpowiedzialny	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania

4.1.2 Mechanizm działania

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy genu *BCR-ABL*, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych.

In vivo, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu PBSz, dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej PBSz do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami PBSz przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Dazatynib wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej,
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu,
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z chromosomem Philadelphia oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBSz, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

4.1.4 Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) PBSz, lub w ostrej białaczkę limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu Sprycel prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu cytogenetycznej lub molekularnej odpowiedzi [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (MMR i MR4.5)] na odległe skutki choroby.

Dazatynib jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg, umożliwia to podanie zalecanej dawki. Zwiększenie lub zmniejszenie dawki zależy od odpowiedzi na leczenie i tolerancji przez pacjenta.

Zwiększanie dawki

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z PBSz oraz z ALL Ph+ zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła PBSz) lub do 180 mg raz na dobę (faza zaawansowana PBSz lub ALL Ph+) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskazań, przetoczenia masy czerwonych krwinek oraz przetoczenia płytek krwi. U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.

W Tab. 26 poniżej podsumowano wskazówki dotyczące zmiany dawkowania.

Tab. 26. Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii.

Działania niepożądane	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Faza przewlekła PBSz (dawka początkowa 100 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczba płytek krwi ≥ 50 x 10⁹/l.2. Ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce.3. W przypadku spadku liczby płytek krwi < 25 x 10⁹/l oraz (lub) ANC < 0,5 x 10⁹/l utrzymujących się przez > 7 dni, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1 i włączyć leczenie w mniejszej dawce, 80 mg raz na dobę w przypadku drugiego epizodu. W przypadku trzeciego epizodu należy zmniejszyć dawkę do 50 mg raz na dobę (u nowo zdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego PBSz i ALL Ph+ (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Sprawdzić czy cytopenia jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja).2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką należy wstrzymać leczenie aż do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l i liczba płytek krwi ≥ 20 x 10⁹/l oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej.3. W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć punkt 1 i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce, 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod).4. Jeśli cytopenia związana jest z białaczką należy rozważyć zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*).

Niehematologiczne działania niepożądane

Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenie pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w fazie przewlekłej PBSz, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 80 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki z 80 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne. U pacjentów w fazie zaawansowanej PBSz lub z ALL Ph+, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej

Jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu, gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie. Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sprycel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Osoby starsze

Nie obserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób starszych.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby dazatynib należy stosować ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu Sprycel u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 razy większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi < 4%, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania

Dazatynib musi być podawany doustnie. Nie wolno rozkruszać ani dzielić tabletek powlekanych, aby zminimalizować ryzyko narazenia skóry na kontakt z lekiem, tabletki muszą być połykane w całości. Mogą być podawane niezależnie od posiłków i należy podawać je o tej samej porze rano lub wieczorem.

4.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.1.6 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem dazatynibu w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów i u obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4., pacjenci, którzy przyjmują dawkę większą niż zalecana powinni być ściśle monitorowani w kierunku mielosupresji i należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

4.1.7 Działania niepożądane

Opisane poniżej dane odnoszą się do stosowania dazatynibu u 2712 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 324 pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej i 2388 pacjentów z PBSz z opornością lub nietolerancją na imatynib lub ALL Ph+. Mediana czasu leczenia u 2712 pacjentów stosujących dazatynib wynosiła 19,2 miesiące (zakres 0-93,2 miesiące). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej, z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji, mediana leczenia wynosiła około 60 miesięcy dla dazatynibu (zakres 0,03-72,7 miesięcy) i dla imatynibu (zakres 0,3-74,6 miesięcy). Mediana czasu leczenia u 1618 pacjentów we wszystkich fazach przewlekłych PBSz wynosiła 29 miesięcy (zakres 0-92,9 miesiąca). U 1094 pacjentów z PBSz w fazie zaawansowanej lub ALL Ph+, mediana czasu leczenia

pacjentów wynosiła 6,2 miesiący (zakres 0-9,32 miesiący). Wśród 2712 leczonych pacjentów 18% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych dazatynibem występowały w pewnym okresie leczenia działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych produktem Sprycel, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania prowadzące do przerwania leczenia. Nasilenie przeważającej części objawów było od łagodnego do umiarkowanego.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Sprycel oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiły działania niepożądane przedstawione w Tab. 27 poniżej, z wyjątkiem zaburzeń badań laboratoryjnych. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 27. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych.

Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne)
<i>Często</i>	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem <i>Herpes</i> , zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często</i>	mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość)
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią
<i>Niezbyt często</i>	powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
<i>Rzadko</i>	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

<i>Często</i>	zaburzenia łaknienia*, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia
<i>Rzadko</i>	cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	depresja, bezsenność
<i>Niezbyt często</i>	lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	bóle głowy
<i>Często</i>	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
<i>Niezbyt często</i>	krwawienie w OUN**, omdlenie, drżenia, niepamięć, zaburzenia równowagi
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII, otępienie, ataksja
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu
<i>Niezbyt często</i>	upośledzenie widzenia, zapalenia spojówek, Światłowstręt, nasilone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	utrata słuchu, zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca***, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem), wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdza, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowości załamka T w EKG, zwiększenie aktywności troponiny
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy, wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie, choroba wieńcowa, zapalenie opłucnej i osierdza
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok*
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	zakrzepica żył głębokich, zatorowość, sinica marmurkowata
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej, duszność

<i>Często</i>	obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel
<i>Niezbyt często</i>	nadciśnienie tętnicze płucne, skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	zakrzepica płucna, ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
<i>Często</i>	krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze, szczelina odbytu, dysfagia, choroba refluksowa przełyku
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka, niedrożności jelita, przetoka odbytu
<i>Nieznana</i>	śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg Żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	wysypka skórna**
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	agranulocytowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów
<i>Rzadko</i>	leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry
<i>Nieznana</i>	zespół Stevensa-Johnsona***
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	bóle kostno-mięśniowe
<i>Często</i>	bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni
<i>Niezbyt często</i>	rabdomioliza, martwica koci, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenie czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, proteinuria
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
<i>Rzadko</i>	aborcja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	

<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	obrzęk obwodowy†, zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy††
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony†††, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, inne obrzęki obwodowej‡
<i>Rzadko</i>	zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

* W tym zmniejszenie apetytu, wczesne uczucie sytości, zwiększenie apetytu.

** W tym krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

*** W tym zwiększone stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego, zaburzenia czynności komór, zaburzenie czynności lewej komory, zaburzenie czynności prawej komory, niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa, niewydolność lewej komory, niewydolność prawej komory, zmniejszona ruchliwość komór.

Bez krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień w OUN, te działania niepożądane wymieniono odpowiednio w „Zaburzeniach żołądka i jelit” i „Zaburzeniach układu nerwowego”.

W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, potówki, łuszczyca krostkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry, toksyczne wykwity skórne, pokrzywka pęcherzykowa i wysypka pochodzenia naczyniowego.

po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skórne działania niepożądane były bezpośrednio związane z produktem SPRYCEL czy z lekami stosowanymi jednocześnie.

† obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.

†† obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk płamki, obrzęk ust, obrzęk oczodołu, obrzęk okołoooczodołowy, opuchnięcie twarzy.

††† przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk z powodu choroby serca, wysięk okołonerkowy, obrzęk pozabiegowy, obrzęk trzewny.

j opuchnięcie narządów płciowych, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk narządów płciowych, obrzęk prącia, opuchnięcie prącia, obrzęk moszny, opuchnięcie skóry, opuchnięcie jądra, opuchnięcie sromu i pochwy.

‡ Dodatkowe dane patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

Leczenie dazatynibem jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z PBSz w fazie zaawansowanej **lub** z ALL Ph+ niż u pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej.

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących dazatynib zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. **lub** 4.

Retencja płynów

Różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk osierdziowy z obrzękiem powierzchownym **lub** bez, można określić łącznie jako „zatrzymanie płynów”. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej PBSz w fazie przewlekłej, po co najmniej 60 miesiącach obserwacji, zdarzenia związane z zatrzymaniem płynów po leczeniu dazatynibem obejmowały wysięk opłucnowy (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk osierdziowy (4%). Zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca i obrzęk płuc odnotowano u <2% pacjentów.

Skumulowana w czasie częstość występowania wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych dazatynibem wynosiła 10% po 12 miesiącach i 28% po 60 miesiącach. Nawrotowy wysięk opłucnowy wystąpił łącznie u 46 pacjentów leczonych dazatynibem. U 17 pacjentów wystąpiły dwa osobne zdarzenia, u 6 - trzy zdarzenia, u 18 - cztery do ośmiu zdarzeń, a u 5 - więcej niż osiem epizodów wysięku opłucnowego.

Wysięk opłucnowy związany z dazatynibem oceniono jako ciężki (stopnia 3. **lub** 4.) u mniej niż 10% pacjentów z wysiękiem opłucnowym. Mediana czasu trwania związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wynosiła 283 dni (około 40 tygodni).

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu dazatynib i zastosowaniu diuretyków **lub** innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego. 6% pacjentów leczonych dazatynibem przerwało leczenie z powodu związanego z lekiem wysięku opłucnowego.

Wysięk opłucnowy nie miał niekorzystnego wpływu na zdolność pacjentów do uzyskania odpowiedzi.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatyni-

bem. W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci, u których zgłaszano występowanie TNP podczas leczenia dazatynibem, zwykle przyjmowali inne produkty lecznicze lub występowały u nich choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia dazatynibem.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony dazatynibem miał QTcF > 500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z wartością QTcF > 500 msec po co najmniej 60 miesiącach obserwacji.

W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, kilkakrotne zapisy EKG wykonywane przed przystąpieniem do leczenia i we wcześniej wyznaczonych odstępach czasowych, wykonano u 865 pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań EKG odczytywano centralnie. Obliczając długość odstępu QT stosowano poprawkę, uwzględniającą częstość rytmu serca, zgodnie ze wzorem Fridericia. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4 - 6 msec, przy górnym 95% przedziale ufności < 7 msec. W badaniach klinicznych u 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec.

Działania niepożądane związane z sercem

Pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca oraz należy w odpowiedni sposób oceniać i leczyć.

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej PBSz w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących dazatynib, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości wynosiły, odpowiednio 29%, 22% i 13%.

U pacjentów z PBSz z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość).

Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby.

Łączne wskaźniki dotyczące cytopenii stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę były podobne po 2 i 5 latach, w tym dla: neutropenii (35% vs. 36%), trombocytopenii (23% vs. 24%) i anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 3. lub 4., powrót wartości morfotycznych krwi do normy następował w większości przypadków po krótkim okresie wstrzymania leku i (lub) zmniejszenia dawki. W przypadku 5% pacjentów konieczne było całkowite zakończenie podawania preparatu. W przeważającej części pacjenci kontynuowali leczenie bez nawrotu objawów supresji szpiku kostnego.

Biochemia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej PBSz w fazie przewlekłej, hipofosfatemie stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących dazatynib, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u \leq 1% pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik występowania hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, zwiększonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. wynosił 1%, a zwiększenia aktywności transaminaz stopnia 3. lub 4. pozostał na poziomie $<$ 1%. Nie zaprzestano leczenia dazatynibem z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa dazatynibu u osób starszych i w populacji młodszych pacjentów był podobny, **u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie częściej obserwowanych działań niepożądanych**, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu jest bardziej prawdopodobne i wystąpienie rzadziej obserwowanych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie masy ciała **jest bardziej prawdopodobne** i dlatego należy je dokładnie monitorować.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2 Nilotynib

4.2.1 Dane produktu

W Tab. 28 poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dazatynibu. Dane dotyczące komparatora opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Tasigna®.⁴⁵

Tab. 28. Zestawienie danych dotyczących nilotynibu.⁴⁴

Nazwa międzynarodowa	nilotinib
Nazwa handlowa	Tasigna
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej (L01XE08)
Postać	kapsułka twarda
Dawka	150 mg nilotynibu* lub 200 mg nilotynibu
Data dopuszczenia do obrotu	19.11.2007 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/422/001-004, EU/1/07/422/005-006*, EU/1/07/422/007-008, EU/1/07/422/009-010*, EU/1/07/422/011-012, EU/1/07/422/013*, EU/1/07/422/014
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania

* wskazanie: nowo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej z chromosome *Philadelphia*.

4.2.2 Mechanizm działania

Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML. W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany

doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność.

Nilotynib nie wykazuje działania lub wykazuje słabe działanie na większość innych badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, KIT i Ephrin, które hamuje w stężeniach z zakresu osiąganego po doustnym podaniu dawek leczniczych, zalecanych w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.

4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt Tasigna jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia,
- CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML w przełomie blastycznym.

4.2.4 Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z CML.

Dawkowanie

Zaleca się podawanie dawki 300 mg produktu leczniczego Tasigna dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta. Dla dawki 400 mg podawanej raz na dobę (patrz dostosowanie dawki poniżej) dostępne są kapsułki twarde po 200 mg.

W razie pominięcia dawki, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kolejną przepisaną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie lub zmiana dawki

Jeśli wystąpi toksyczność dotycząca układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązana z chorobą podstawową - białaczką - może być konieczne zaprzestanie podawania produktu Tasigna przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki - patrz Tab. 29 poniżej.

Tab. 29. Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii.

Działania niepożądane	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Nowo rozpoznana CML w fazie przewlekłej, dawka 300 mg dwa razy na dobę	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać leczenie i kontrolować morfologię krwi. 2. W ciągu dwóch tygodni ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC >1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi >50 x 10 ⁹ /l. 3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 400 mg/d

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*).

Jeśli wystąpi umiarkowana **lub** ciężka, klinicznie istotna toksyczność nie dotycząca układu krwiotwórczego, należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Gdy objawy toksyczności ustąpią, można wznowić podawanie leku w dawce 400 mg raz na dobę. Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 300 mg dwa razy na dobę.

Zwiększona aktywność lipazy w surowicy.

Jeśli nastąpi zwiększenie aktywności lipazy do stopnia 3.-4., dawkę należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę **lub** przerwać podawanie leku. Aktywność lipazy w surowicy należy oznaczać co miesiąc **lub** jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

Zwiększone stężenie bilirubiny i zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych.

Jeśli nastąpi zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych do stopnia 3-4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę **lub** przerwać podawanie leku. Stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych należy oznaczać co miesiąc **lub** jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

Osoby w podeszłym wieku

Około 12% pacjentów w badaniu klinicznym było w wieku 65 lat **lub** starszych. Nie zaobserwowano większych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a osobami dorosłymi w wieku 18 do 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ nilotynib i jego metabolity nie są wydalane z moczem, nie przewiduje się zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność.

Zaburzenia serca

Wykluczano z udziału w badaniach klinicznych pacjentów z niewyrównaną lub znaczącą chorobą serca (np. z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą lub klinicznie istotną bradykardią). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnymi zaburzeniami serca.

Podczas leczenia produktem leczniczym Tassigna zgłaszano przypadki zwiększenia całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tassigna, a także po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać lipidogram, który należy powtarzać co najmniej raz w roku podczas długotrwałego leczenia.

Podczas leczenia produktem leczniczym Tassigna zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tassigna należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi i monitorować je podczas leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tassigna u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Dlatego produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tassigna należy podawać dwa razy na dobę, co około 12 godzin. Nie podawać w czasie posiłków. Kapsułki twarde należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować pokarmu dwie godziny przed przyjęciem dawki leku i przynajmniej godzinę po przyjęciu dawki.

4.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.2.6 Przedawkowanie

Donoszono o pojedynczych przypadkach zamierzonego przedawkowania nilotynibu, kiedy została zażyta nieustalona liczba kapsułek twardych Tassigna w połączeniu z alkoholem i innymi produktami leczniczymi. Zdarzenia obejmowały neutropenię, wymioty i senność. Nie donoszono o zmianach w zapisie EKG czy wystąpieniu toksyczności wątrobowej. We wszystkich przypadkach notowano powrót do zdrowia.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające czynności życiowe.

4.2.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane przedstawione poniżej dotyczą narażenia na produkt Tasigna łącznej liczby 717 pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (N=279), leczonych zalecaną dawką 300 mg dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu III fazy oraz pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją imatynibu w fazie przewlekłej (N=321) i w fazie akceleracji (N=137), leczonych zalecaną dawką 400 mg dwa razy na dobę, w ramach wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego II fazy.

Pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

Mediana czasu trwania narażenia na lek wyniosła 60,5 miesięcy (zakres 0,1-70,8 miesiąca).

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie, bóle mięśni i bóle w nadbrzuszu. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Zaparcie, suchość skóry, osłabienie, skurcze mięśni, biegunkę, bóle stawów, ból brzucha, wymioty i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej ($< 10\%$ i $\geq 5\%$), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (8%). Do biochemicznych działań niepożądanych leku należą: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (24%), hiperbilirubinemia (16%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (12%), zwiększenie aktywności lipazy (11%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (10%), hiperglikemia (4%), hipercholesterolemia (3%) i hipertrójglicerydemia ($< 1\%$). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 2% i $< 1\%$ pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

Średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano bezwzględnych wartości QTcF > 500 msec podczas leczenia badanym produktem leczniczym. Zwiększenie QTcF powyżej 60 msec względem stanu początkowego odnotowano u $< 1\%$ pacjentów podczas leczenia badanym produktem leczniczym. Nie odnotowano żadnego przypadku nagłego zgonu lub zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes” (przemijających lub utrwalonych). W żadnym momencie leczenia nie obserwowano zmniejszenia średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) względem stanu początkowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono LVEF $< 45\%$ podczas leczenia, ani bezwzględnego zmniejszenia LVEF o ponad 15%.

U 10% pacjentów przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji z opornością lub nietolerancją imatynibu

Dane przedstawione poniżej dotyczą narażenia na produkt leczniczy Tasigna 458 pacjentów z CML, w fazie przewlekłej (n=321) oraz w fazie akceleracji (n=137), z opornością lub nietolerancją imatynibu, leczonych w ramach wieloośrodkowego, otwartego badania II fazy, zalecaną dawką 400 mg dwa razy na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były wysypka, świąd, nudności, zmęczenie, ból głowy, wymioty, bóle mięśni, zaparcie i biegunka. Nasilenie większości wyżej wymienionych działań niepożądanych było lekkie do umiarkowanego. Łysienie, kurcze mięśni, zmniejszenie łaknienia, bóle stawów, ból brzucha, bóle kości, obrzęki obwodowe, osłabienie, ból w nadbrzuszu, suchość skóry, rumień i ból kończyn obserwowano rzadziej ($< 10\%$ i $\geq 5\%$) i były o nasileniu lekkim do umiarkowanego (stopień 1. lub 2.). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leku nastąpiło u 16% pacjentów w fazie przewlekłej (CP) i 10% pacjentów w fazie akceleracji (AP).

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (31%), neutropenię (17%) i niedokrwistość (14%). U $< 1\%$ pacjentów przyjmujących produkt Tasigna wystąpiły wysięki opłucnowe i osierdziowe oraz powikłania wskutek zatrzymania płynów. U $\leq 1\%$ pacjentów zaobserwowano niewydolność serca. Krwawienie z przewodu pokarmowego i krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym zgłoszono u odpowiednio 1% i $\leq 1\%$ pacjentów.

U mniej niż 1% pacjentów obserwowano QTcF dłuższe niż 500 milisekund. Nie zaobserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (przemijającego lub utrwalonego).

Działania niepożądane zgłaszane najczęściej w badaniach klinicznych z produktem Tasigna

Tab. 30 poniżej przedstawia niehematologiczne objawy niepożądane (z wyjątkiem zmian w wynikach badań laboratoryjnych) zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Tasigna **u co najmniej 5% pacjentów**.

Częstość występowania działań niepożądanych, zaczynając od najczęstszych, przedstawiono z dokładnością do jednej dziesiątej procenta i zgodnie z następującą konwencją: **bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)**. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tab. 30. Działania niepożądane niedotyczące układu krwiotwórczego (obserwowane u \geq 5% pacjentów).

Klasyfikacja układów i narządów/ Działanie niepożądane	Nowo rozpoznana CML-faza przewlekła 300 mg dwa razy na dobę n=279			CML-faza przewlekła i CML-faza akceleracji z opornością lub nietolerancją na imatynib 400 mg dwa razy na dobę n=458			CML-faza przewlekła n=321 Stopień 3-4, %	CML-faza akceleracji n=137 Stopień 3-4, %
	Analiza 60-miesięczna			Analiza 24-miesięczna				
	Częstość	Wszystkie stopnie, %	Stopień 3-4, %	Częstość	Wszystkie stopnie, %	Stopień 3-4, %		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Zmniejszenie łaknienia**	Często	4	0	Często	8	<1	<1	0
Zaburzenia układu nerwowego								
Ból głowy	Bardzo często	16	2	Bardzo często	15	1	2	<1
Zaburzenia żołądka i jelit								
Nudności	Bardzo często	14	<1	Bardzo często	20	<1	<1	<1
Zaparcia	Często	10	0	Bardzo często	12	<1	<1	0
Biegunka	Często	9	<1	Bardzo często	11	2	2	<1
Wymioty	Często	6	0	Bardzo często	10	<1	<1	0
Ból w nadbrzuszu	Bardzo często	10	1	Często	5	<1	<1	0
Ból brzucha	Często	6	0	Często	6	<1	<1	<1
Niestrawność	Często	5	0	Często	3	0	0	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Wysypka	Bardzo często	33	<1	Bardzo często	28	1	2	0
świąd	Bardzo często	18	<1	Bardzo często	24	<1	<1	0
Łysienie	Bardzo często	10	0	Często	9	0	0	0

		Nowo rozpoznana CML-faza przewlekła 300 mg dwa razy na dobę n=279			CML-faza przewlekła i CML-faza akceleracji z opornością lub nietolerancją na imatynib 400 mg dwa razy na dobę n=458				
		Analiza 60-miesięczna			Analiza 24-miesięczna				
Klasyfikacja układów i narządów/ Działanie niepożądane	Częstość	Wszystkie stopnie, %	Stopień 3-4, %	Częstość	Wszystkie stopnie, %	Stopień 3-4, %	CML-faza przewlekła n=321 Stopień 3-4, %	CML-faza akceleracji n=137 Stopień 3-4, %	
Suchość skóry	Często	10	0	Często	5	0	0	0	
Rumień	Często	3	0	Często	5	<1	<1	0	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Bóle mięśniowe	Bardzo często	10	<1	Bardzo często	10	<1	<1	<1	
Kurcze mięśni	Często	9	0	Często	8	<1	<1	0	
Ból stawów	Często	8	<1	Często	7	<1	1	0	
Ból kości	Często	4	0	Często	6	<1	<1	0	
Ból kończyn	Często	5	<1	Często	5	<1	<1	<1	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Zmęczenie	Bardzo często	12	0	Bardzo często	17	1	1	<1	
Osłabienie	Często	9	<1	Często	6	<1	0	<1	
Obrzęki obwodowe	Często	5	0	Często	6	0	0	0	

*Wartości procentowe przedstawione w tabeli zostały zaokrąglone do liczby całkowitej. Jednakże w celu identyfikacji przypadków występujących z częstością co najmniej 5% i zaklasyfikowania ich do odpowiedniej kategorii częstości występowania, wartości procentowe przedstawia się z dokładnością do jednej dziesiątej.

**Obejmuje również termin preferowany jadłowstręt.

Działania niepożądane wskazane w Tab. 31 poniżej zgłaszano w badaniach klinicznych produktu Tasigna u **mniej niż 5% pacjentów**. Uwzględniono również **bardzo częste** ($\geq 1/10$) zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, nieumieszczone w tabeli powyżej. Te działania niepożądane podano uwzględniając znaczenie kliniczne. W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością zgodnie z następującą konwencją: **bardzo często** ($\geq 1/10$), **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 31. Działania niepożądane obserwowane u < 5% pacjentów.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa)
	Niezbyt często	zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem opryszczki, kandydozy (w tym kandydozy jamy ustnej)
	Częstość nieznana	posocznica, ropień podskórny, ropień odbytu, czyrak, grzybica stóp
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	brodawczak skóry
	Częstość nieznana	brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	leukopenia, eozynofilia, neutropenia z gorączką, pancytopenia, limfopenia
	Niezbyt często	nadpłytkowość, leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
	Częstość nieznana	wtórna nadczynność przysadki, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi)
	Często	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipomagnezemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkalcemia, hiperfosfatemia), cukrzyca, hiperglikemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia.
	Niezbyt często	odwodnienie, zwiększenie łaknienia, dna, dyslipidemia
	Częstość nieznana	hiperurycemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	depresja, bezsenność, lęk
	Częstość nieznana	dezorientacja, splątanie, amnezja, dysforia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, niedoczulica, parestezje
	Niezbyt często	krwotok wewnątrzczaszkowy, udar niedokrwienny, przemija-

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
		jący napad niedokrwienności, zawał mózgu, migrena, utrata przytomności (w tym omdlenia), drżenie, zaburzenia koncentracji, przeczulica
	Częstość nieznana	epizod mózgowo-naczyniowy, obrzęk mózgu, zapalenie nerwu wzrokowego, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka	Często	krwawienie do oka, obrzęk wokół oczu, swędzenie oka, zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka)
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, krwawienie do spojówek, zmniejszona ostrość wzroku, obrzęk powieki, fotspsja, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka), podrażnienie oka
	Częstość nieznana	obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, chorioretinopatia, podwójne widzenie, światłowstręt, opuchnięcie oka, zapalenie powiek, ból oka, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Częstość nieznana	zaburzenia słuchu, ból ucha, szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, trzepotanie serca, dodatkowe skurcze, tachykardia, migotanie przedsionków, bradykardia), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie
	Niezbyt często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, szmer sercowy, wysięk osierdziowy, sinica
	Częstość nieznana	zaburzenia czynności komór, zapalenie osierdza, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, uderzenia gorąca, zwężenie tętnic obwodowych
	Niezbyt często	przełom nadciśnieniowy, miażdżycza zarostowa tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zwężenie tętnic kończyn, krwiatek, miażdżycza
	Częstość nieznana	wstrząs krwotoczny, niedociśnienie tętnicze, zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, dysfonia
	Niezbyt często	obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, choroba śródmiąższowa płuc, ból opłucnowy, zapalenie opłucnej, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła
	Częstość nieznana	nadciśnienie płucne, świszczący oddech, ból części ustnej gardła

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie trzustki, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, rozdęcie jamy brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia
	Niezbyt często	krwotok z przewodu pokarmowego, krew w kale, owrzodzenie jamy ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból przełyku, suchość w ustach, zapalenie żołądka, wrażliwość zębów
	Częstość nieznana	perforacja wrzodów żołądka i jelit, krwotok zaotrzewnowy, krwawe wymioty, wrzód żołądka, wrzodziejące zapalenie przełyku, niedrożność przepuszczająca jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzki krwawnicze, przepuklina rozworu przełykowego, krwotok odbytniczy, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi)
	Często	zaburzenia czynności wątroby
	Niezbyt często	toksyczny wpływ na wątrobę, toksyczne zapalenie wątroby, żółtaczką
	Częstość nieznana	zastój żółci, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	nocne poty, wyprysk, pokrzywka, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczone i trądzikopodobne)
	Niezbyt często	złuszczone wysypka, wysypka polekowa, ból skóry, wybroczyny, obrzęk twarzy
	Częstość nieznana	rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, owrzodzenie skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wybroczyny punktowe, nadwrażliwość na światło, pęcherze, torbiele skórne, rozrost gruczołów łojowych, zanik skóry, przebarwienia skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przerost skóry, hiperkeratoza, łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból w boku, ból szyi, osłabienie mięśni
	Niezbyt często	szywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów
	Częstość nieznana	zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	częstomocz
	Niezbyt często	bolesne oddawanie moczu, nagłe oddawanie moczu, częste oddawanie moczu w nocy
	Częstość nieznana	niewydolność nerek, krwiomocz, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe zabarwienie moczu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	ból piersi, ginekomastia, zaburzenia erekcji
	Częstość nieznana	stwardnienie piersi, nadmiernie obfite krwawienie miesięczne, obrzęk brodawek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), ból, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie
	Niezbyt często	obrzęk twarzy, obrzęk nóg, choroby grypopodobne, dreszcze, odczucie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna)
	Częstość nieznana	obrzęk miejscowy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi
	Często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia globulin
	Niezbyt często	zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
	Częstość nieznana	zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie stężenia nieskonjugowanej bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia peptydu C, zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi

Tab. 32 poniżej przedstawia klinicznie istotne lub ciężkie odchylenia od normy wartości parametrów oznaczanych w rutynowych badaniach hematologicznych lub biochemicznych.

Tab. 32. Stopień 3-4 odchyłę od normy w badaniach laboratoryjnych*

	Nowo rozpoznana CML-faza przewlekła 300 mg dwa razy na dobę N=279 (%)	CML-faza przewlekła (CP) i CML-faza akceleracji (AP) z opornością lub nietolerancją imatynibu 400 mg dwa razy na dobę CML-CP, N=321 (%)	CML-AP, N=137 (%)
Parametry hematologiczne			
Zahamowanie czynności szpiku kostnego			
- Neutropenia	12	31	42
- Trombocytopenia	10	30	42
- Niedokrwistość	4	11	27
Parametry biochemiczne			
- Zwiększone stężenie kreatyniny	0	1	<1
- Zwiększone stężenie lipazy	9	18	18
- Zwiększona aktywność AspAT	1	3	2
- Zwiększona aktywność AlAT	4	4	4
- Hipofosfatemia	7	17	15
- Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej	4	7	9
- Zwiększone stężenie glukozy	7	12	6
- Zwiększone stężenie cholesterolu (całkowitego)	0	**	**
- Zwiększone stężenie trójglicerydów	0	**	**

* W powyższej tabeli posłużono się wartościami procentowymi z dokładnością do jednej dziesiątej i zaokrąglonymi do liczby całkowitej.

** Parametry niezbrane.

Nagły zgon

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Tasigna i (lub) w programach leczniczych w ramach tzw. „*compassionate use*” u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji oraz opornością lub nietolerancją imatynibu zgłaszano niezbyt często (0,1 do 1%) nagłe zgony pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardjologicznymi czynnikami ryzyka.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego Tassigna do obrotu, na podstawie zgłoszeń spontanicznych, raportów literaturowych, programów rozszerzonego dostępu oraz badań klinicznych innych niż ogólnoświatowe badania rejestracyjne. Ponieważ działania te zgłaszano dobrowolnie w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na nilotynib nie zawsze jest możliwe.

- Rzadko: przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tassigna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).⁴⁶ W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku leczenia paliatywnego, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane.⁴⁷

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:⁴⁸

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);

- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym przeżycie wolne od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).*

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji¹, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć oceniającej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zgony,
- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- progresja choroby,
- odpowiedź cytogenetyczna,
- odpowiedź hematologiczna,
- odpowiedź molekularna,
- jakość życia.

Odpowiedź cytogenetyczna oraz odpowiedź molekularna są akceptowalnymi zastępczymi punktami końcowymi. Ich uwzględnienie wynika z krótkich okresów obserwacji prowadzonych w badaniach klinicznych i przewlekłego charakteru choroby. Bezpośrednią zależność pomiędzy większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) a przeżyciem całkowitym (OS) wykazano w modelu predykcyjnym sporządzonym na podstawie badań dla interferonu stosowanego w I rzucie leczenia PBSz. Ważony iloraz szans na przeżycie chorych, którzy osiągnęli MCyR w porównaniu do chorych, którzy takiej odpowiedzi nie osiągnęli oszacowano na równy 7 (95%CI: 5-11) w drugim roku leczenia oraz równy 5 (95%CI: 3-8) w czwartym roku leczenia. Odnotowano również wzrost mediany OS o 1,8

*Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

roku przy 25% wzroście odsetka chorych z MCyR, co potwierdza wpływ analizowanego surogatu na twardy punkt końcowy.⁴⁹

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane,
- nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych,
- nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Dotychczasowa ocena AOTMiT

Leki wskazane w leczeniu PBSz były przedmiotem oceny AOTMiT - patrz Tab. 33 poniżej. Zgodnie z AOTMiT:

- **nilotynib jest rekomendowany** w I i kolejnych rzutach leczenia PBSz u chorych w fazie przewlekłej choroby z obecnością chromosomu Philadelphia;
- **dazatynib jest rekomendowany** w II i kolejnych rzutach leczenia PBSz u chorych w fazie przewlekłej choroby z obecnością chromosomu Philadelphia;
- anagrelid **jest nierekomendowany** w leczeniu PBSz u chorych w fazie przewlekłej choroby z obecnością chromosomu Philadelphia.

Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji dla bosutynibu wydanej przez AOTMiT.³²

Tab. 33. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu PBSz.³²

Nr stanowiska i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
I rzut leczenia		
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 72-75/2012 oraz Rekomendacje nr 63, 65-67/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r.</p>	<p><u>Sprycel, dazatynib, we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej</u></p> <p>Rada uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki porównania pośredniego pomiędzy DAZ a NIL nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w którejkolwiek z analizowanych terapii. Jedynie w punkcie końcowym: większa odpowiedź molekularna u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym wykazano przewagę w grupie pacjentów przyjmujących NIL. Uznano, że technologia nie jest opłacalna kosztowo.</p>	<p><u>Sprycel, dazatynib, w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej"</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją dazatynibu w ramach proponowanego programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej".</p> <p>Zgodnie z dostępnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych, stosowanie dazatynibu we wnioskowanych wskazaniu niesie za sobą podwyższone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu hematopoetycznego, w tym trombocytopenii w 3 i 4 stopniu, a także wystąpienia wysięku płucnego. Ponadto komunikaty zamieszczone na stronach EMA, FDA, <i>Australian Government, Department of Health and Ageing</i> oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wskazują na związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a indukcją tętniczego nadciśnienia płucnego. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie dazatynibu w kolejnych rzutach leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż dazatynib stanowiłby kolejną dodaną opcję terapeutyczną w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obok już stosowanego w Polsce imatynibu rekomendowane opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu obejmują nilotynib oraz dazatynib.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/oraz Re-</p>	<p><u>Tasigna, nilotynib we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie</u></p>	<p><u>Tasigna, nilotynib, kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: "Leczenie prze-</u></p>

Nr stanowiska i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>komendacja nr 62/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p>	<p><u>przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia</u></p> <p>Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tasigna (nilotynib) we wnioskowanym wskazaniu. W ocenie Rady nilotynib wykazuje się dużą skutecznością w leczeniu w I rzutu dorosłych pacjentów z przewlekłą CML z obecnością chromosomu Philadelphia, w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie sugeruje poziom odpłatności. W ocenie Rady nilotynib wykazuje się dużą skutecznością w leczeniu I rzutu dorosłych pacjentów z przewlekłą CML z obecnością chromosomu Philadelphia.</p>	<p><u>wlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)"</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)" u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia. Zgodnie z dostępnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych, nilotynib, substancja czynna produktu leczniczego.</p> <p>Tasigna stosowana w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest istotnie skuteczniejszą terapią w porównaniu do imatynibu w zakresie większej odpowiedzi molekularnej (MMR), całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR, CMR^{4,5}), większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCgR), całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR) oraz w zapobieganiu progresji do faz zaawansowanej choroby.</p>
<p>I I rzut leczenia PBSz</p>		
<p>Uchwała nr 23/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r.</p>	<p><u>Finansowanie dazatynibu (Spryzel®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.</u></p> <p>Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dazatynibu (Spryzel®) z przewlekłą białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatynibem. W jedynym dostępnym badaniu randomizowanym porównującym dazatynib z wysokimi dawkami imatynibu w grupie 150 pacjentów w przewlekłej fazie białaczki szpikowej ryzyko progresji choroby było istotnie niższe w grupie otrzymującej dazatynib. Prawdopodobieństwo</p>	<p>-</p>

Nr stanowiska i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystosci AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Uchwała nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.	<p>uzyskania głównej odpowiedzi cytogenetycznej było większe w przypadku leczenia dazatynibem w porównaniu do wysokich dawek imatynibu w okresie 15 miesięcy obserwacji. Brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie większej odpowiedzi molekularnej i całkowitej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów leczonych dazatynibem.</p> <p>Dostępne są nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej, które sugerują skuteczność dazatynibu w pozostałych fazach przewlekłej białaczki szpikowej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że oporność na imatynib może być m. in. wynikiem mutacji genowej <i>BCR/ABL</i>, której obecność oznacza także oporność na dazatynib. Przed wdrożeniem terapii dazatynibem z asadnym wydaje się wykonanie testów na obecność mutacji T315I.</p> <p><u>Nilotynib (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie, w tym imatynibem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii.</p> <p>Dostępne wyniki badań, analiz oraz opinie ekspertów wskazują, że nilotynib i dazatynib mają bardzo podobną efektywność kliniczną i mogą być stosowane u pacjentów, u których kontynuacja leczenia imatynibem nie jest możliwa z powodu oporności lub nietolerancji. Dlatego nilotynib powinien być finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Koszty uzy-</p>	-

Nr stanowiska i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 239/2013 oraz Rekomendacja nr 161/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.</p>	<p>skania efektów z drowotnych zarówno w przypadku nilotynibu, jak i dazatynibu są jednak bardzo wysokie i znacznie przekraczają poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Dlatego konieczne jest obniżenie kosztów terapii. Analiza efektywności klinicznej wnioskodawcy oparta jest na 3 badaniach nierandomizowanych obejmujących pacjentów niewrażliwych na imatynib lub nietolerujących tego leku. Odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną uzyskiwano u 16-90% pacjentów, przy czym na ogół była ona mniejsza u osób z opornością na imatynib niż u osób nietolerujących tego leku.</p> <p><u>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”. Nie odnaleziono przekonujących danych w badaniach klinicznych dotyczących wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1). Nie znaleziono również rekomendacji w zakresie finansowania anagrelidu ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.</p>	<p><u>Usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe są niskiej jakości i na ich podstawie nie można wnioskować o skuteczności anagrelidu w ocenianym wskazaniu. Brak jest randomizowanych badań klinicznych i przeglądów systematycznych, a także rekomendacji refundacyjnych z innych krajów dla stosowania anagrelidu we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa.</p>

7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Bosutynib (Bosulif®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.⁴³

Dazatynib i nilotynib są aktualnie finansowane w II i III rzucie leczenia PBSz w ramach programu lekowego B.14 „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)” i są wydawane bezpłatnie (Tab. 34).

Tab. 34. Preparaty technologii opcjonalnych dla bosutynibu dostępne w ramach katalogu B wykazu leków refundowanych.⁴³

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	5 603,88	5 884,07	5 884,07	bezpłatny	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	14 009,72	14 710,21	14 710,21	bezpłatny	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	14 009,72	14 710,21	14 710,21	bezpłatny	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	11 207,76	11 768,15	11 768,15	bezpłatny	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	19 613,61	20 594,29	20 594,29	bezpłatny	0,00
Nilotynibum, Tassigna, kaps., 200 mg	112 kaps.	14 672,01	15 405,61	15 405,61	bezpłatny	0,00

8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Bosulif® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, dla dostępnych prezentacji dostupnych leku: 500 mg x 28 tabl. oraz 100 mg x 28 tabl.

W Analizie klinicznej⁵⁰ wykazano, że bosutynib to lek nowy, o odmiennym profilu bezpieczeństwa niż dazatynib i nilotynib, który powinien być stosowany przez inne grupy chorych niż pacjenci stosujący dazatynib lub nilotynib, tj. gdy leczenie dazatynibem i nilotynibem jest nieoptymalne/nieodpowiednie (np. ze względu na choroby współistniejące, zwłaszcza w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń ze strony układu oddechowego, w tym wysięku opłucnowego lub nadciśnienia płucnego), co jest również zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, treścią proponowanego programu lekowego oraz opinią ekspertów klinicznych (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego). Należy również zwrócić uwagę, że niemal wszystkie leki refundowane w ramach katalogu B, w tym dazatynib i nilotynib, finansowane są w ramach odrębnych grup limitowych. Trudno jest określić, do której grupy limitowej powinien należeć bosutynib w przypadku wnioskowania o wspólną grupę limitową – razem z dazatynibem (1059.0) czy nilotynibem (1072.0)?⁴³

W związku z powyższym uznano, że kryteria wymienione w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej zostały spełnione.⁵¹ Preparat Bosulif® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.⁵¹

W związku z powyższym oraz zgodnie z wcześniejszymi decyzjami Ministra Zdrowia, dotyczącymi utworzenia dwóch różnych grup limitowych dla dazatynibu i nilotynibu, **wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Wnioskowane jest włączenie bosutynibu do istniejącego programu lekowego B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1).**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁵¹

W związku z powyższym, bosutynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

rzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (skorygowana o liczbę DDD).



9 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu (Bosulif®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 38 poniżej.

Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
Interwencja (I)	bosutynib (Bosulif®)
Komparator (C)	dazatynib, nilotynib
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• zgony• przeżycie całkowite• przeżycie wolne od progresji choroby• progresja choroby• odpowiedź cytogenetyczna• odpowiedź hematologiczna• odpowiedź molekularna• jakość życia bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane• nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych• nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

Spis tabel

Tab. 1. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	15
Tab. 2. Liczba zgonów na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	16
Tab. 3. Liczba pacjentów w programie lekowym „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)” w latach 2011-2015 (dane uzyskane przez Wnioskodawcę od NFZ).....	18
Tab. 4. Zachorowalność z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1994-2002 w województwie pomorskim.....	19
Tab. 5. Zestawienie danych dotyczących zapadalności na PBSz na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie.....	20
Tab. 6. Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i przełomu blastycznego przewlekłej białaczki.....	25
Tab. 7. Charakterystyka wybranych inhibitorów BCR-ABL.....	30
Tab. 8. Ocena odpowiedzi na leczenie PBSz inhibitorami kinaz tyrozynowych.....	34
Tab. 9. Zalecenia terapii PBSz w fazie przewlekłej.....	35
Tab. 10. Wskazania do wykonania badania w kierunku obecności mutacji domeny kinazowej genu <i>BCR-ABL1</i> u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych według <i>National Comprehensive Cancer Network 2016</i>	40
Tab. 11. Zalecane postępowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu <i>BCR-ABL1</i> według <i>National Comprehensive Cancer Network 2016</i>	41
Tab. 12. Rekomendowany algorytm leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową według <i>National Comprehensive Cancer Network 2016</i>	41
Tab. 13. Rekomendacje dotyczące monitorowania terapii z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej i analizy mutacji.....	45
Tab. 14. Rekomendacje dotyczące kontynuowania terapii w zależności od odpowiedzi na leczenie I rzutu wg <i>NCCN 2016</i>	46
Tab. 15. Definicje odpowiedzi w zależności od zastosowanego rzutu leczenia TKI.....	49
Tab. 16. Rekomendacje dotyczące leczenia PBSz w zależności od fazy choroby wg <i>European LeukemiaNet 2013</i>	51
Tab. 17. Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej wg <i>ESMO 2012</i>	53
Tab. 18. Ocena odpowiedzi na leczenie wg <i>ESMO 2012</i>	54
Tab. 19. Ocena odpowiedzi na leczenie wg <i>ESMO 2012</i>	55
Tab. 20. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PBSz.....	57
Tab. 21. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania bosutynibu w leczeniu PBSz.....	60
Tab. 22. Zestawienie danych dotyczących bosutynibu.....	61
Tab. 23. Zalecane modyfikacje leczenia bosutynibem.....	64
Tab. 24. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutynibu.....	67
Tab. 25. Zestawienie danych dotyczących dazatynibu. ⁴⁴	74
Tab. 26. Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii.....	76
Tab. 27. Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych.....	79
Tab. 28. Zestawienie danych dotyczących nilotynibu. ⁴⁴	86

Tab. 29. Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii.	88
Tab. 30. Działania niepożądane niedotyczące układu krwiotwórczego (obserwowane u \geq 5% pacjentów).....	92
Tab. 31. Działania niepożądane obserwowane u < 5% pacjentów.	94
Tab. 32. Stopień 3-4 odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych*	98
Tab. 33. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu PBSz.	104
Tab. 34. Preparaty technologii opcjonalnych dla bosutynibu dostępne w ramach katalogu B wykazu leków refundowanych.	109
Tab. 35. Wnioskowana cena preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.).....	111
Tab. 36. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) – wariant bez RSS.....	112
Tab. 37. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) – wariant z RSS.....	112
Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	114

Spis rycin

Ryc. 1. Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku.....	14
Ryc. 2. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	15
Ryc. 3 Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 1990-2010.....	16
Ryc. 4. Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	17
Ryc. 5. Trendy umieralności na białaczkę szpikową w Polsce w latach 1990-2010.....	17
Ryc. 6. Przewidywane rozpowszechnienie przewlekłej białaczki szpikowej w Stanach Zjednoczonych.....	20
Ryc. 7. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na białaczkę szpikową w Polsce.....	23

Piśmiennictwo

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

² Bosutinib (Bosulif®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

³ Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczki. <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> [dostęp: 02.03.2016 r.].

⁴ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

⁵ Lewandowski K. Przewlekła białaczka szpikowa; w: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_przewlekla.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

⁶ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095733.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

⁷ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik demograficzny 2015. Data publikacji: 07.10.2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 02.03.2016 r.].

⁸ Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2099-107.

⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczka szpikowa (C92). <http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/> [dostęp 02.03.2016 r.].

¹⁰ Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/Krn/> [dostęp 02.03.2016 r.].

¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. Nilotynib (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie.

¹² Prejzner W, Stachera-Grzenkiewicz M, Zaucha JM, Homenda W, Hellmann A. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993–2002. Współczesna Onkologia 2004;8:8–14.

- ¹³ Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.
- ¹⁴ Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012 Jun 15;118(12):3123-7.
- ¹⁵ Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(3):295-302.
- ¹⁶ Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. Załącznik nr 6 do Zarządzenia Nr 23/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 kwietnia 2010 roku.
- ¹⁷ Hellman A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Zespoły mieloproliferacyjne; w: Polska Unia Onkologii. red.: Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk J, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3 (supl C): 467-743. http://szpiczak.org/lang/szpiczak/pdf/hematologia_w_zarysie.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ¹⁸ Sacha T, Foryciarz K. Diagnostyka i ocena skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 3.
- ¹⁹ Sacha T, Lewandowski K, Hellmann A, Góra-Tybor J, Woszczyk D, Prejzner W, Komarnicki M, Zkotnicki AB. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Haematologica Pol.* 2013;44:345-362.
- ²⁰ Głodkowska-Mrówka E, Stokłosa T. Terapia przewlekłej białaczki szpikowej – terażniejszość i wyzwania na przyszłość. *Acta Haematologica Pol.* 2012 43 (3): 249-257.
- ²¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 62/2012 Prezesa Agencji 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 C 92.1). http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0005/33863/Rekomendacja-nr-62-Tasigna.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ²² Ponatinib (Iclusig®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ²³ European Medicines Agency. 2004. EU 3/04/224. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC50006336.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ²⁴ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ²⁵ Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli

G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006 Jul 1;108(1):28-37. Epub 2006 Mar 7.

²⁶ NICE Pathways. Leukemia. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers#path=view%3A/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/leukaemia.xml&content=view-index> [dostęp 02.03.2016 r.].

²⁷ 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 DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Müller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Sauße S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84.

²⁸ European LeukemiaNet. European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia (CML). Update 2013. http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10432/PocketCard_UPDATE2013_English.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

²⁹ British Committee for Standards in Haematology. http://www.bcshguidelines.com/documents/CML_BCR-ABL_270707.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

³⁰ European Medicines Agency. EMA/CHMP/ 4601/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 17 Jan 2013. Summary of opinion (initial authorisation): Bosulif (bosutinib). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002373/WC500137464.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

³¹ U.S. Food and Drug Administration. Bosutinib (Bosulif). 2012. <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm318203.htm> [dostęp 02.03.2016 r.].

³² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp 02.03.2016 r.].

³³ National Institute for Health and Care Excellence. Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia. Nov 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta299/resources/bosutinib-for-previously-treated-chronic-myeloid-leukaemia-82600741788613> [dostęp 02.03.2016 r.].

³⁴ Scottish Medicines Consortium. Re-submission. Bosutinib 100mg, 500mg film-coated tablets (Bosulif®) SMC No. (910/13). Scottish Medicines Consortium (SMC). January 2015. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bosutinib_Bosulif_RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

³⁵ All Wales Medicines Strategy Group. Bosutinib (Bosulif®) (AWMSG). Aug 2013. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/849> [dostęp 02.03.2016 r.].

- ³⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee Opinion. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/bosulif_ct12919.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ³⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Apr 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bosutinib_bosulif_cml_fn_rec.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ³⁸ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Bosutinib. Final recommendation. Oct 2015. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [dostęp 02.03.2016 r.].
- ³⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bosutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. https://www.iqwig.de/download/G13-01_Bosutinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ⁴⁰ Gemeinsamen Bundesausschusses. Beschluss. Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib. Nov 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ⁴¹ GKV-Spitzenverband, Pfizer. Erstattungsbeträge für zwei neue Krebsmedikamente vereinbart. https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_100160.jsp [dostęp 02.03.2016 r.].
- ⁴² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.
- ⁴³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.
- ⁴⁴ Sprycel. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ⁴⁵ Tassigna. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].
- ⁴⁶ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/205/95. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

