



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

**Mitoxantron**  
**we wskazaniu:**

leczenie wznowy ostrej białaczki  
limfoblastycznej u dzieci

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną mitoxantron we wskazaniu innym niż określone w ChPL

Nr: OT.4321.7.2017

Data ukończenia: 8 grudnia, 2017 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALLO-SCT</b>	Allogenic Stem-Cell Transplant
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CNS</b>	Ośrodkowy Układ Nerwowy (ang. Central Nervous System)
<b>CR</b>	Pełna remisja (ang. Complete Remission)
<b>EFS</b>	Przeżycie bez zdarzeń (ang. Event-Free Survival)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>HR</b>	Wysokie ryzyko (ang. high risk)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>MRD</b>	Minimalna choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
<b>SR</b>	Standardowe ryzyko (ang. standard risk)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	7
4.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4.3. Oceniana technologia medyczna .....	8
4.3.1. Opis technologii medycznych .....	8
4.3.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie .....	10
4.3.3. Opinie ekspertów klinicznych .....	10
4.3.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	10
4.3.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia.....	11
4.3.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli .....	11
4.4. Alternatywne technologie medyczne .....	12
4.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	12
4.4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
4.4.3. Opinie ekspertów klinicznych .....	13
4.4.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych .....	13
4.4.5. Opis wybranych technologii alternatywnych .....	13
<b>5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>14</b>
5.1. Opis metodyki.....	14
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	15
5.3. Wyniki.....	17
5.3.1. Badania pierwotne.....	17
5.3.1.1. Analiza skuteczności .....	17
5.3.1.2. Analiza bezpieczeństwa .....	18
5.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	19
<b>6. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>20</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	20
6.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	20
<b>7. Opinie ekspertów.....</b>	<b>21</b>
7.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>22</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>23</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	23
9.2. Diagram selekcji badań .....	24

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:  
14.11.2017 r, PLA.4604.873.2017.PP.2

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, EAN: 5909991238872,
- Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml, EAN: 5909991238889
- Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, EAN: 5909991238896
- Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN: 5909991018269

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny): Ministerstwo Zdrowia

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

- Accord Healthcare Limited,
- EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną mitoxantron we wskazaniu: leczenie wznowy białaczki limfoblastycznej u dzieci.

### Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) jest nowotworem z komórek prekursorowych limfocytów. Należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). Niestety, u prawie połowy z nich dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/młn dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/młn dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

### Alternatywne technologie medyczne

Ewentualną technologię alternatywną dla ocenianych produktów leczniczych zawierających mitoxantron mogłaby stanowić idarubicyna, jednak wyniki włączonych badań klinicznych wskazują na przewagę mitoxantronu nad idarubicyną.

### Skuteczność i bezpieczeństwo

#### Skuteczność kliniczna

Wyniki badania Masurekar 2014 i Parker 2010 wskazują na istotnie statystycznie różnice między badanymi grupami (tj. mitoxantron vs. idarubicyna) w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby na korzyść ocenianej technologii medycznej.

#### Skuteczność praktyczna

W badaniu Sun 2016 nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dotyczących pełnej remisji choroby. W badaniu Yeo 2016, 7 z 11 pacjentów uzyskało pełną remisję choroby, a oszacowane przeżycie całkowite w czasie 11 miesięcy wynosi 40,9%. Natomiast oszacowane przeżycie bez zdarzeń w czasie 11 miesięcy wynosi 41,6%.

#### Bezpieczeństwo

W badaniu Sun 2016 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia związane z infekcjami krwi oraz infekcjami jelitowo-żołądkowymi. Natomiast w badaniu Yeo 2016 najczęściej występowała gorączka i neutropenia.

Najczęstsze działania niepożądane mitoxantronu (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) wymienione w ChPL Mitoxantron-Ebewe to niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, zakażenia, zanik krwawień miesięczkowych, łysienie, nudności i wymioty.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na fakt, iż do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie stosownych kalkulacji na potrzeby oszacowania skutków finansowych odstąpiono od próby jej oszacowania.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 06 listopada 2017 r. znak PLA.4604.873.2017.PP.1 (data wpływu do AOTMiT 09.11.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, EAN: 5909991238872,
- Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml, EAN: 5909991238889
- Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, EAN: 5909991238896
- Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN: 5909991018269

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Wg polskiej edycji klasyfikacji rozpoznań ICD-10, do C91 zalicza się białaczka limfatyczna. W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna
- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa
- C91.2 Podostra białaczka limfocytowa
- C91.3 Białaczka prolimfocytarna
- C91.4 Białaczka włośchatokomórkowa
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna
- C91.9 Białaczka limfatyczna, nie określona.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) jest nowotworem z komórek prekursorowych limfocytów. Należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). Niestety, u prawie połowy z nich dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT).

#### Etiologia i patogenez

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Choroba rozwija się na skutek namnażania się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi. Nieprawidłowe limfocyty B gromadzą się w szpiku kostnym natomiast limfocyty T wędrują do grasicy.

#### Rozpoznanie choroby

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają: dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (*BCR/ABL*), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną; określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (MRD).

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bladeści powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

**Objawy kliniczne:**

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku,
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia,
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bladość, pocenie się,
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki,
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zacinienie płuc w RTG,
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC,
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych,
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

**Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

Źródła: [Giebel 2015, AOTMIT-OT.434.13/2015, Szczeklik 2017]

**4.2. Liczebność populacji wnioskowanej**

Zgodnie z opinią profesora Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, populacja docelowa wynosi 40-60 osób.

**4.3. Oceniana technologia medyczna****4.3.1. Opis technologii medycznych**

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną mitoxantron. Obecnie na rynku znajduje się 4 produkty lecznicze, które zawierają mitoxantron i są finansowane ze środków publicznych, w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniach ujętych w tabeli poniżej. Poziom odpłatności - bezpłatny.

**Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych**

<b>Refundowane opakowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN 5909991238872,</li> <li>• Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, EAN 5909991238889,</li> <li>• Mitoxantron Accor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, EAN 5909991238896,</li> <li>• Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN 5909991238896</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01DB07
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	Mitoxantron jest lekiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pęknięcie nici. Mitoxantron zakłóca także działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II,



	<p>enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego; jest aktywny wobec szybko proliferujących i wolnorosnących nowotworów. Mitoxantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.</p> <p>W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że mitoxantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów oraz upośledza prezentację antygenów, jak również uwalnianie interferonu gamma, czynnik martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.</p>
<b>Wnioskowane wskazania</b>	Leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Mitoxantron jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• raka piersi z przerzutami,</li> <li>• chłoniaka nieziarniczego (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL),</li> <li>• ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych,</li> <li>• pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia,</li> </ul> </li> <li>- w ramach schematów leczenia skojarzonego, w leczeniu indukującym remisję przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przełomu blastycznego,</li> <li>- w skojarzeniu z kortykosteroidami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy</b></p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>Zalecana początkowa dawka mitoxantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m<sup>2</sup> pc. (powierzchni ciała), podawana w pojedynczej dawce dożylniej; dawkę można powtarzać co 21 dni. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m<sup>2</sup> pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. z powodu wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym. Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. W kolejnych cyklach leczenia zwykle można powtórzyć poprzednią dawkę, jeżeli liczba leukocytów i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych w ciągu 21 dni.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Mitoxantron podawany jest w ramach leczenia skojarzonego. Wykazano skuteczność połączenia mitoxantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C w leczeniu raka piersi z przerzutami. Mitoxantron jest także stosowany w różnych skojarzeniach w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, jednak aktualnie dostępne dane są ograniczone i nie można zalecić żadnego konkretnego schematu leczenia. Wykazano skuteczność mitoxantronu w schematach leczenia skojarzonego podawanego w dawce początkowej wynoszącej 7, 8, 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., w zależności od schematu i częstości podania. Ogólnie można zalecić, w razie stosowania mitoxantronu w chemioterapii w skojarzeniu z innym środkiem mielosupresyjnym, by początkową dawkę mitoxantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m<sup>2</sup> pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Dalsze dawkowanie, jak wskazuje powyższa tabela, zależy od stopnia i czasu trwania mielosupresji.</p> <p><b>Ostra białaczka szpikowa</b></p> <p><u>Monoterapia wznowy choroby</u></p> <p>Dawka zalecana w celu indukcji remisji wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg/m<sup>2</sup> pc.). W badaniach klinicznych obejmujących dawkowanie 12 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 5 dni pacjenci, którzy osiągnęli remisję, osiągnęli ją po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Zalecane dawkowanie w leczeniu indukcyjnym wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. mitoxantronu na dobę w dniach od 1. do 3. w postaci infuzji dożylniej oraz 100 mg/m<sup>2</sup> pc. cytarabiny podawane przez 7 dni w postaci ciągłej, 24-godzinnej infuzji w dniach od 1. do 7. Większość przypadków całkowitej remisji zachodzi po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego. W razie wystąpienia niepełnej odpowiedzi można podać drugi cykl leczenia indukcyjnego obejmujący podawanie mitoxantronu przez 2 dni i cytarabiny przez 5 dni z zastosowaniem takich samych dawek dobowych. W razie wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności hematologicznej podczas pierwszego cyklu leczenia indukcyjnego, drugi cykl należy wstrzymać do czasu ustąpienia toksyczności.</p> <p>Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych obejmowało podawanie mitoxantronu w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę w postaci infuzji dożylniej w dniach 1. i 2. oraz 100 mg/m<sup>2</sup> pc. cytarabiny podawanej przez 5 dni w postaci ciągłej, 24-godzinnej infuzji w dniach od 1 do 5. Pierwszy cykl podawany był po upływie około 6 tygodni po ostatnim leczeniu indukcyjnym, a drugi cykl zwykle w 4 tygodnie po pierwszym. Wykazano skuteczność schematu obejmującego jednorazowe podanie mitoxantronu w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> pc. w bolusie dożylnym (iv.), etopozydu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1-godzinnej wlewie dożylnym oraz cytarabiny (Ara-C) w dawce 1 g/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 6 godzin przez 6 dni (MEC), jako leczenia ratunkowego w opornej na leczenie AML.</p> <p><b>Leczenie fazy przełomu blastycznego (przewlekłej) białaczki szpikowej</b></p> <p><u>Monoterapia wznowy choroby</u></p> <p>Dawka zalecana w razie wznowy choroby wynosi 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 50 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.).</p> <p><b>Zaawansowany rak gruczołu krokowego oporny na kastrację</b></p> <p>Biorąc pod uwagę dane z dwóch badań porównujących leczenie skojarzone mitoxantronu z kortykosteroidami z leczeniem samymi kortykosteroidami, zalecane dawkowanie mitoxantronu, to 12 do 14 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane w krótkiej infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z małą dawką kortykosteroidów doustnych.</p> <p>Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.</p>

	<p>Z tego powodu pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów toksycznego działania na serce oraz wypytywani o objawy niewydolności serca przed i podczas leczenia.</p> <p><b>Stwardnienie rozsiane</b></p> <p>Leczenie mitoksantronem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii w leczeniu stwardnienia rozsianego. Leczenie należy wdrożyć po ocenie korzyści i ryzyka, zwłaszcza w odniesieniu do zagrożenia dla układu krwiotwórczego i serca. Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów leczonych uprzednio mitoksantronem. Zalecane dawkowanie mitoksantronu wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. w krótkotrwałej infuzji dożylną (około 5 do 15 minut); infuzje takie można powtarzać co 1 do 3 miesięcy. Maksymalna życiowa skumulowana dawka nie powinna być większa niż 72 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>W razie wielokrotnego podawania mitoksantronu dawkowanie należy dostosować w zależności od zakresu i czasu trwania supresji szp ku kostnego.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Zasadniczo w przypadku pacjenta w podeszłym wieku należy wybrać dawkowanie z dolnej części zakresu dawek, co odzwierciedla większą częstość zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca, chorób współistniejących lub jednoczesnego stosowania innych leków.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Mitoksantron należy stosować ostrożnie.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być dostosowanie dawki z uwagi na zmniejszony klirens mitoksantronu. Nie ma dostępnych wystarczających danych umożliwiających zalecenie schematu dostosowywania dawki. Wyniki badań laboratoryjnych nie umożliwiają przewidzenia klirensu substancji czynnej ani określenia właściwego dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci ani młodzieży. Stosowanie mitoksantronu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w tym na siarczyny, które mogą powstać w trakcie produkcji mitoksantronu,</li> <li>• u kobiet karmiących piersią,</li> <li>• w leczeniu stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie

Źródło: zlecenie MZ, ChPL Mitoxantron-Ebewe

#### 4.3.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Przedmiotowe zlecenie dotyczy leczenia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

#### 4.3.3. Opinie ekspertów klinicznych

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

##### 4.3.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Uzasadnienie	„Zastosowanie substancji czynnej mitoksantron przyczynia się do poprawy wyników leczenia w/w choroby nowotworowej, a tym samym zwiększa szanse na zapobieganie takim następstwom jak: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba, obniżenie jakości życia.”

#### 4.3.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli - priorytety zdrowotne<sup>2</sup>

Wskaźniki epidemiologiczne	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Choroby układu krążenia	
Choroby nowotworowe	x
Choroby układu oddechowego	
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków	
Choroby psychiczne	
Choroby układu kostno-stawowego	
Choroby zakaźne	
Leczenie uzależnień	
Zapobieganie otyłości i cukrzycy	
Choroby środowiskowe	
Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3	
Choroby wieku rozwojowego	
Opieka długoterminowa	
Opieka geriatryczna	
Uzasadnienie	„Zastosowanie mitoksantronu w skojarzonej wielolekowej chemioterapii we wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci zwiększa szanse na poprawę wyleczalności tej postaci białaczki u dzieci.”

#### 4.3.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 4. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x
Uzasadnienie	„Zastosowanie substancji czynnej mitoksantron przyczynia się do poprawy wyników leczenia w/w choroby nowotworowej, a tym samym zwiększa szanse na zapobieganie przedwczesnemu zgonowi, poprawę jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość, ratowanie życia i prowadząca do poprawy stanu zdrowia lub ratowanie życia i prowadząca do pełnego wyzdrowienia.”

<sup>2</sup> Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).

## 4.4. Alternatywne technologie medyczne

### 4.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org>),
- The Mayo Clinic (<https://mayoclinic.org>),
- European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org>),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org>),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://sign.ac.uk>),
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org>),
- European Association of Urology (<https://www.uroweb.org>),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://onkologia.zalecenia.med.pl>),
- Medycyna Praktyczna (<https://mp.pl>),
- baza PubMed (<https://www.pubmed.gov>),
- baza Embase (<https://ovid.com>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 01.12.2017 r. i 04.11.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

Jednocześnie zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w międzynarodowym protokole leczenia wznów ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci IntReALL 2010 preparat mitoxantron jest zalecany zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR).

Poniżej przedstawiono zastosowanie mitoxantronu w ww. protokole.

**Tabela 5. Zastosowanie mitoxantronu w protokole IntReALL 2010**

Protokół	Opis
IntReALL 2010	2 grupy ryzyka: 1. HR (grupa wysokiego ryzyka) - faza indukcji (cykl HIA - R3Mitox): <b>mitoxantron</b> + deksametazon + winkrystyna + pegaspargaza + metotreksat (między 1 a 4 tygodniem leczenia) 2. SR (grupa standardowego ryzyka) - faza konsolidacji (cykl HC2): <b>mitoxantron</b> + deksametazon + cytarabina + etopozyd + pegaspargazą + terapia doskonała (metotreksat + cytarabina + prednizon) (między 8 a 10 tygodniem leczenia)

Skróty: HR – wysokie ryzyko (ang. High Risk), SR – standardowe ryzyko (ang. Standard Risk)

Mitoxantron w grupie wysokiego ryzyka (HR) stosuje się w 1 i 2 dniu w 1 tygodniu leczenia w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> jako godziną infuzję. Natomiast w grupie standardowego ryzyka (SR) mitoxantron stosuje się w 3 i 4 dniu w 8 tygodniu leczenia w dawce 8 mg/m<sup>2</sup>/d jako godziną infuzję.

### 4.4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach stowarzyszeń lub agencji HTA nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących stosowania mitoxantronu w analizowanym wskazaniu.

#### 4.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych oraz do 2 towarzystw naukowych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione poniżej opinie ekspertów oraz towarzystw naukowych zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu**

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne (wymienić)	Odsetek pacjentów stosujących	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Skojarzona chemioterapia wielolekowa	wszyscy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Przeszczepienie komórek krwiotwórczych	większość	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

#### 4.4.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 105) nw. substancje:

- idarubicyna, asparaginaza, siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorabucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, interferon alfa-2b, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winblastyna, winkrystyna, kłofarbina, nelarabina, imatinib, kryzantaspa.

są refundowane we wskazaniu ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna.

Jednakże brak jest informacji (tj. wytycznych klinicznych, opinii ekspertów) potwierdzających wykorzystanie wszystkich powyższych substancji w praktyce klinicznej w leczeniu wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

W świetle włączonych badań klinicznych (tj. Parker 2010, Masurekar 2014) oraz protokołu IntReALL SR 2010 ewentualną technologią alternatywną dla ocenianych produktów leczniczych zawierających mitoxantron mogłaby stanowić idarubicyna, gdyż została zastosowana w drugim ramieniu ww. badań klinicznych.

#### 4.4.5. Opis wybranych technologii alternatywnych

Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoisomerasą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.

Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. Podana zarówno dożylnie, jak i doustnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe w mysiej białaczce i chłoniakach. Badania *in vitro* na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazały małą częstość oporności krzyżowej.

Idarubicyna jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami. Wskazana jest w leczeniu następujących nowotworów:

- ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL), określana również jako ostra białaczka szpikowa (AML) u dorosłych. Idarubicyna wywołuje remisje zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię.
- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.

[Źródło: ChPL Zavedos]

W Polsce aktualnie refundowane są 2 produkty lecznicze zawierające substancję czynną idarubicyna, w ramach chemioterapii we wskazaniu „ostra białaczka limfoblastyczna” (IDC-10: C91.0), tj.:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa Limitowa	UCZ	CHB	WLF
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	10 mg 1 fiol. po 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	805,14
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	5 mg 1 fiol. po 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	430,92

## 5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących produktów leczniczych zawierających mitoxantron we wskazaniu leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci dokonano przeszukiwania w bazach Pubmed, Embase (Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 23.11.2017 r. i 24.11.2017 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej	-
<b>Interwencja</b>	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną mitoxantron w dowolnym schemacie leczenia	-
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Rodzaj badania</b>	Wyszukiwano badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. <u>Skuteczność kliniczna:</u> W pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądy systematycznych badań RCT z metaanalizą. W przypadku ich braku badań eksperymentalnych zgodnie z hierarchią opisaną w Wytycznych AOTMiT. <u>Skuteczność praktyczna:</u> W pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądy systematycznych badań obserwacyjnych z metaanalizą. W przypadku ich braku badań obserwacyjnych zgodnie z hierarchią opisaną w Wytycznych AOTMiT.	Nie włączano serii oraz opisów przypadków.
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne istotne klinicznie	-
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.	-

## 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 3 badania:

- oceniające skuteczność kliniczną:
  - badanie ALLR3 opisane w 2 publikacjach tj. Parker 2010 (wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane (stratyfikacja blokowa), otwarte) i Masurekar 2014 (wieloośrodkowe, prospektywne, kohortowe, dwuramienne, randomizacja: pacjenci w rekrutowani w fazach randomizowanych i nierandomizowanych),
- oceniające skuteczność praktyczną:
  - Sun 2016 (wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne),
  - Yeo 2016 (jednoośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne).

### 5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania oceniające skuteczność kliniczną</b>			
<b>Parker 2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Cancer Research UK, Leukaemia and Lymphoma Research, Cancer Council NSW, Sporting Chance Cancer Foundation	Badanie: - wieloośrodkowe (31 ośrodków), - prospektywne, - dwuramienne, - randomizacja stratyfikacyjna blokowa, - otwarte, - typu hipotezy: brak, - mediana okresu obserwacji – 41 miesięcy, - interwencja: Grupa Idarubicyny: 10 mg/m <sup>2</sup> ciała idarubicyny dożylnie  Grupa Mitoxantronu: 10 mg/m <sup>2</sup> ciała mitoxantronu dożylnie	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku 1-18 lat z pierwszym nawrotem ALL bez allo-SCT w pierwszej pełnej remisji.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> Dojrzała ostra białaczka limfoblastyczna typu B  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa Idarubicyny: 111 Grupa Mitoxantronu: 105	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)  <u>Pozostałe:</u> - przeżycie całkowite (OS) - odsetek pacjentów z grupy średniego ryzyka z niskim (MRD) - zdarzenia niepożądane
<b>Masurekar 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> The Central Manchester University Hospitals NHS	Badania: - wieloośrodkowe, - prospektywne, - kohortowe, - dwuramienne, - randomizacja: analiza obejmuje pacjentów rekrutowanych w fazach randomizowanych i nierandomizowanych, - typ hipotezy: nie opisano, - mediana okresu obserwacji – 46,1 miesiąca, - analiza w podgrupach pacjentów z nawrotami w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS) leczonych w badaniu ALLR3 (*) - interwencja: Grupa Idarubicyny: 10 mg/m <sup>2</sup> ciała idarubicyny dożylnie Grupa Mitoxantronu: 10 mg/m <sup>2</sup> ciała mitoxantronu dożylnie	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku 1-18 lat z pierwszym nawrotem ALL bez allo-SCT w pierwszej pełnej remisji  <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano  <u>Liczba pacjentów</u> Łącznie 123 pacjentów (w tym 79 otrzymało mitoxantron)	<u>Punkty końcowe:</u> - 3-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - przeżycie całkowite (OS) - minimalna choroba resztkowa (MRD)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania oceniające skuteczność praktyczną</b>			
<b>Yeo 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Brak informacji	Badanie: - jednoośrodkowe, - jednoramienne, - obserwacyjne, - retrospektywne, - typu hipotezy – brak, - mediana okresu obserwacji – 11 miesięcy, - interwencja Grupa BDMV dostawała w interwencji: – bortezomib – dożylnie przez 3 do 5 sekund w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, i 11 (max. 3.5 mg/dawka); – dexametazon – dożylnie lub doustnie 10 mg/m <sup>2</sup> /d, w 2 podzielonych dawkach, w dniach 1 do 7 i dniach 15 do 21; – mitoxantron – 10 mg/m <sup>2</sup> , dożylnie, raz dziennie w 1 i 2 dniu; – vinore bin – dożylnie przez 10 minut w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> w dniach 3, 10 i 17; – chemioterapię dooponową z IT metotreksatem (dawkowaną według wieku) w dniach 1, 8 i 29.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek poniżej 26 lat w czasie terapii - chemioterapia z użyciem bortezomibu, dexametazonu, mitoxantronu i vinorelbina, jako leczenie reindukcyjne w przypadku nawrotów lub opornego na leczenie ALL  <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie opisano  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa BDMV: 11 pacjentów	<u>Punkty końcowe:</u> - całkowita remisja (CR) - zdarzenia niepożądane - minimalna choroba resztkowa (MRD) - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie bez zdarzeń (EFS)
<b>Sun 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Brak informacji	Badanie: - wieloośrodkowe (5 ośrodków), - obserwacyjne, - retrospektywne, - dwuramienne, - typu hipotezy - brak, - mediana okresu obserwacji – 17 miesięcy, - interwencja: wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali reindukcyjną chemioterapię R3 (*): – dexametazon - 20 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1-5, 15-19, – winkrystyna - 1,5 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 3, 10, 17, 24 (niektórzy pacjenci otrzymywali w dniach 1, 8, 15 i 22), – pegaspargaza - 2,500 IU/m <sup>2</sup> , w dniach 3, 18, (pacjenci nadwrażliwi na pegaspargazę otrzymali erwinazę) – mitoxantron (10 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1, 2).	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci z nawrotem ALL leczone zgodnie z chemioterapią reindukcyjną bloku 1 R3(*)  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci którzy nie otrzymywali terapii za pomocą 4 leków R3 do reindukcji (*)  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa z pierwszym nawrotem: 43 Grupa z drugim lub późniejszym nawrotem: 16	<u>Pierwszorzędowy:</u> - całkowita remisja (CR), - minimalna choroba resztkowa (MRD) - przeżycie całkowite (OS) - zdarzenia niepożądane - regeneracja hematologiczna

\*R3 (wg protokołu badania ALLR3 – Parker 2010)



## 5.3. Wyniki

### 5.3.1. Badania pierwotne

#### 5.3.1.1. Analiza skuteczności

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i praktycznej, które zostały ocenione we włączonych badaniach.

**Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla mitoxantronu w badaniach Masurekar 2014 i Parker 2010**

Punkt końcowy	Masurekar 2014			Parker 2010		
	n (%) [95%CI]	RR/HR [95%CI]	p	n (%) [95%CI]	HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	56,9 [42,9-68,7]	0,57 [0,34-0,97]	<b>0,036</b>	69,0 [58,5-77,3]	0,56 [0,36-0,87]	<b>0,01</b>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	48,9 [36,0-60,6]	HR =0,65 [0,40-1,04] RR= 0,61 [0,39-0,98]	0,075	64,6 [54,2-73,2]	0,54 [0,36-0,82]	<b>0,003</b>

Skróty: OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)

Wyniki badania Masurekar 2014 i Parker 2010 wskazują na istotnie statystycznie różnice między badanymi grupami (tj. mitoxantron vs. idarubicyna) w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby na korzyść ocenianej technologii medycznej.

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla mitoxantronu w badaniach Yeo 2016 i Sun 2016**

Punkt końcowy	Sun 2016			Yeo 2016 (n)
	1 nawrót n (%)	≥2 nawrót n (%)	p	
Pełna remisja (CR)	38 (88%)	12 (75%)	0,254 <sup>a</sup>	7
MRD+	22 (61%)	7 (64%)	0,880 <sup>b</sup>	4
MRD-	14 (39%)	4 (36%)	-	3
Choroba oporna na leczenie	4 (2%)	4 (25%)	-	-

Skróty: CR – pełna remisja (ang. Complete Remission), MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)

<sup>a</sup> Testowanie różnicy w proporcjach pacjenta, który osiągnął CR pomiędzy 1 i ≥ 2 rzutami.

<sup>b</sup> Sprawdzenie różnic wMRDnegatywności u pacjentów, którzy osiągnęli CR.

W badaniu Sun 2016 nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dotyczących pełnej remisji choroby. W badaniu Yeo 2016 7 z 11 pacjentów uzyskało pełną remisję choroby.

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla mitoxantronu w badaniach Yeo 2016**

Punkt końcowy	n (%) [95%CI]
Przeżycie całkowite (OS)	40,9 [12,7-67,9]
Przeżycie bez zdarzeń (EFS)	41,6 [13,1-68,4]

Skróty: OS – przeżycie całkowite (ang. Overall Survival), EFS – przeżycie bez zdarzeń (ang. Event-Free Survival)

Oszacowane przeżycie całkowite w czasie 11 miesięcy wynosi 40,9%. Natomiast oszacowane przeżycie bez zdarzeń w czasie 11 miesięcy wynosi 41,6%.

### 5.3.1.2. Analiza bezpieczeństwa

W poniższej tabeli zamieszczono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w badaniu Sun 2016 i w badaniu Yeo 2016.

**Tabela 11. Wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3, 4 i 5.**

Punkt końcowy	Sun 2016* (n)	Yeo 2016* (n)			
	≥ 3 stopnia	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	
Infekcje	Krew	32	-	-	-
	żołądkowo-jelitowe	11	-	-	-
	Górne drogi oddechowe	5	-	-	-
	Mocz	5	-	-	-
	Zatoki/płuca	4	-	-	-
	Płyn mózgowo rdzeniowy	1	-	-	-
	Skóra	1	-	-	-
	Wirusowe (wirus BK, wirus opryszczki zwykłej)	-	2	0	0
	Bakteryjne	-	0	2	1
	Grzybiczne	-	1	1	0
	Gorączka i neutropenia <sup>a</sup>	-	5	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoalbuminemia	5	-	-	-
	Anoreksja	2	-	-	-
	Hiperglikemia	2	2	1	-
	Zespół lizy guza	2	-	-	-
	Odwodnienie	1	-	-	-
	Hipoglikemia	1	-	-	-
	Utrata masy ciała	1	-	-	-
	Hiperkalemia	-	1	0	0
	Hiponatremia	-	3	0	0
	Hypokalemia	-	0	1	0
Badania laboratoryjne	Zaburzenia elektrolityczne	12	-	-	-
	Zwiększona bilirubina we krwi	1	-	-	-
	Zwiększone GGT	1	-	-	-
Zaburzenia ogólne	Ból	6	-	-	-
	Anafilaksja	2	-	-	-
	Obrzęk twarzy	1	-	-	-
	Niewydolność wielonarządowa	1	-	-	-
Układ Żołądkowo-jelitowy	Zapalenie błony śluzowej	4	2	0	0
	Biegunka	2	-	-	-
	Zaparcie	1	-	-	-
	Niedrożność jelit	1	-	-	-
	Mdłości	1	-	-	-
	Zapalenie okrężnicy/kątnicy	-	3	0	0
Układ krążenia	Nadciśnienie	2	1	0	0
	Omdlenie	1	-	-	-
	Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1	-	-	-
Dolegliwości płucne	Zespół niewydolności oddechowej dorosłych	1	-	-	-
	Wysięk opłucnowy	1	-	-	-
	Odma opłucna	1	-	-	-
Układ nerwowy/oko	Niewyraźne widzenie	1	-	-	-
	Ból głowy	1	-	-	-
	Wysięk stawowy	1	-	-	-

Punkt końcowy		Sun 2016* (n)	Yeo 2016* (n)		
		≥ 3 stopnia	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Zaburzenia mięśni szkieletowych	Słabość mięśni	1	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność nadnerczy	1	-	-	-
Nerki	Ostre uszkodzenie nerek	1	-	-	-

\*wg skali Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0)

<sup>a</sup>obejmowało pacjentów z nieznanym źródłem pochodzenia infekcji

W badaniu Sun 2016 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia związane z infekcjami krwi oraz infekcjami jelitowo-żołądkowymi. Natomiast w badaniu Yeo 2016 najczęściej występowała gorączka i neutropenia.

### 5.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Najpoważniejsze działania niepożądane mitoksantronu to toksyczny wpływ na mięsień sercowy i supresja szpiku kostnego.

Najczęstsze działania niepożądane mitoksantronu (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, zakażenia, zanik krwawień miesięczkowych, łysienie, nudności i wymioty.

Jako częste działania niepożądane ( $\geq 1/100 < 1/10$ ) wymienione zostały: małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, nieprawidłowa liczba krwinek białych, jadłowstręt, ospałość, ból głowy, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem), arytmia, nieprawidłowy zapis EKG, zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej, duszność, zaparcie, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, astenia, zmęczenie, gorączka.

[Źródło: ChPL Mitoxantron Accord, ChPL Mitoxantron-Ebewe]

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii w ostatnich latach na stronach URPL, EMA i FDA.

W badaniu Parker 2010 w grupie leczonej mitoxantronem odnotowano 10 (9,7%) zgonów związanych z leczeniem, 2 (1,9%) zgony związane z chorobą, i 1 (1%) zgon z innych powodów.

W badaniu Masurekar 2014 odnotowano zgony związane z leczeniem u 23 pacjentów z nawrotami w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniu Yeo 2016 z powodu białaczki zmarło 4 pacjentów, 1 zmarł z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, 1 zmarł w trakcie indukcji na sepsę.

W badaniu Sun 2016 śmiertelność związana z leczeniem wyniosła 1,7% (1 na 59 pacjentów).

## 6. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

### 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane produkty lecznicze zawierające substancję czynną mitoxantron **nie są refundowane** we wskazaniu ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna.

### 6.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W związku z faktem, że do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie stosownych kalkulacji na potrzeby oszacowania skutków finansowych odstąpiono od próby jej oszacowania.

Poniżej zamieszczono dane przekazane przez NFZ dotyczące populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem.

**Tabela 12. Dane dotyczące populacji pacjentów z rozpoznaniem „ostra białaczka limfoblastyczna” (ICD-10: 91.0) przekazane przez NFZ.**

rok	Liczba pacjentów
2015	1 733
2016	1 739
2017 (miesiące od I do IX)	1 604

## 7. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### 7.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 13. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński</b> Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„Mitoksantron jest włączony w program skojarzonej wielolekowej chemioterapii. Skuteczność mitoksantronu została wykazana w kilku badaniach, jest włączony w program terapii w wielu krajach europejskich.”</p>	-	<p>„Lek jest skuteczny wraz z innymi cytostatykami w ramach stosowanej chemioterapii wielolekowej. Lek jest bezpieczny. Od wielu lat jest stosowany w ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych. Lek jest stosowany w terapii wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w wielu krajach europejskich. Popieram stosowanie tego leku w terapii wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej dzieci.”</p>

## 8. Piśmiennictwo

Badania kliniczne	
<b>Parker 2010</b>	Parker C. et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. <i>Lancet</i> . 2010 Dec 11; 376(9757): 2009–2017. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8.
<b>Masurekar 2014</b>	Masurekar AN et al. Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia-prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial. <i>PLoS One</i> . 2014 Oct 3;9(10):e108107. Doi:10.1371/journal.pone.0108107.eCollection 2014
<b>Sun 2016</b>	Sun W. et al. Treatment-related adverse events associated with amodified UK ALLR3 induction chemotherapy backbone for childhood relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2016 Nov;63(11):1943-8. doi: 10.1002/pbc.26129. Epub 2016 Jul 20.
<b>Yeo 2016</b>	Yeo KK. Et al. Bortezomib, Dexamethasone, Mitoxantrone, and Vinorelbine (BDMV): An Active Reinduction Regimen for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Asparaginase Intolerance. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2016 Jul;38(5):345-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000560.
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Zavedos</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavedos
<b>ChPL Mitotraxon Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Accord
<b>ChPL Mitoraxon-Ebwe</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe
<b>Giebel 2015</b>	Giebel S. Ostra białaczka limfoblastyczna- leczenie postaci nawrotowych i opornych. <i>Acta Haematologica Polonica</i> Volume 46, Issue 2, April 2015, Pages 118-120. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.005">http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.005</a>
<b>INTReALL SR 2010</b>	Von Stackelberg A. International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010. A randomized Phase III Study Conducted by the esistant Disease Committee of the International BFM Study Group. Protocol Version 1.8, Date 01.11.2012, Sta Eudra-CT Number: 2012-000793-30.
<b>AOTMiT-OT-434-13/2015</b>	Opracowanie na Potrzeby Rady Przejrzystości: Mabthera, rytuksymab we wskazaniu białaczka limfatyczna ICD-10: C91
<b>Recommendation IntReALL HR 2010</b>	Recommendation for treatment of high risk childhood relapsed ALL based on IntReALL HR 2010. Protocol Version 2.0, Date 10.12.2015
<b>Szczeklika 2017</b>	Interna Szczeklika 2017, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; VI:1752-1758

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2017 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search #16 or #24	19
#24	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Humans; English	11
#23	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; English	11
#22	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews	12
#21	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	12
#20	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial	12
#19	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study	12
#18	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis	12
#17	Search #4 and #8 Filters: Controlled Clinical Trial	12
#9	Search #4 and #8	158
#16	Search #9 and #15	8
#15	Search #12 or #14	834905
#14	Search "Observational Study" [Publication Type]	40303
#12	Search (cohort[Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract])	821235
#8	Search #5 or #7	25225
#7	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	25217
#5	Search ("acute leukemia"[Title/Abstract]) AND "lympho*"[Title/Abstract]	9
#4	Search #1 or #3	5846
#3	Search "Mitoxantrone"[Mesh]	4045
#1	Search mitoxantrone[Title/Abstract]	4797

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 23.11.2017 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	mitoxantrone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1157
#2	MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees	404
#3	#1 or #2	1157
#4	"acute leukemia"	874
#5	"lympho*"	28913
#6	#4 and #5	368
#7	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	876
#8	#6 or #7	1171
#9	#3 and #8	25

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2017 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	mitoxantrone.ab,kw,ti.	5180
2	exp mitoxantrone/	18043
3	1 or 2	18456
4	"acute leukemia".ab,kw,ti.	13533
5	"lympho* ".ab,kw,ti.	555115
6	4 and 5	5654
7	exp acute lymphoblastic leukemia/	38791
8	6 or 7	41992
9	3 and 8	949
10	limit 9 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and article)	2
11	limit 9 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial) and article)	102
12	(cohort or observational or retrospective).ab,kw,ti.	1270157
13	exp observational study/	130999
14	12 or 13	1296853
15	9 and 14	102
16	limit 15 to (human and english language)	100
17	10 or 11 or 16	198

## 9.2. Diagram selekcji badań

