



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

**Besponsa (inotuzumab ozogamycin)**  
**we wskazaniu:**  
ostra białaczka limfoblastyczna  
(ICD-10: C91.0)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.6.2019

Data ukończenia: 6 lutego 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Polska Sp. z o.o

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALL</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>allo-HCT</b>	Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i> )
<b>B-ALL</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i> )
<b>CRi</b>	Całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii (ang. <i>complete remission with incomplete count recovery</i> )
<b>DLI</b>	Infuzja limfocytów dawcy (ang. <i>donor lymphocyte infusion</i> )
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i> )
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
<b>HCT</b>	Przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>InO</b>	Inotuzumab ozogamycin
<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 z późn. zm.)
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>MZ</b>	
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
<b>r. ż.</b>	Rok życia
<b>SOS</b>	Zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. <i>sinusoidal obstruction syndrome</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>TKI</b>	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>Tirosine inhibitor kinase</i> )
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.2. Ograniczenia .....	16
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....	17
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>20</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>21</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>22</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>24</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>25</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	25
13.2. Diagramy selekcji badań .....	26

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

17.01.2019 r., PLD.46434.6463.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Besponsa (inotuzumab ozogamycin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka à 1 mg
- Wnioskowane wskazanie: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0) u dzieci, po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt wnioskowanej terapii: ██████████ netto

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Besponsa (inotuzumab ozogamycin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka à 1 mg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 07 stycznia 2019 r., znak PLD.46434.6463.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka à 1 mg, we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego (wiek 17 lat), po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna).

Produkt leczniczy Besponsa nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0).

### Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziona, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

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 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.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „rokowanie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczna po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna) jest bardzo poważne – szanse na wyleczenie rzędu 10-15%”.

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

#### Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność kliniczną.

#### Skuteczność praktyczna

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej prowadzone w ramach programu „humanitarnego stosowania leków”, tj. *Bhojwani 2018* (wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne).

Ogółem (dot. całej populacji, tj. 51 pacjentów):

- 18 (35%) pacjentów z całkowitą remisją (CR) żyło na koniec badania,
- 9 (18%) pacjentów z jakimiś objawami choroby żyło na koniec badania,
- 7 (14%) pacjentów zmarło z powodu toksyczności po przeszczepie komórek krwiotwórczych macierzystych,
- 17 (33%) zmarło z powodu progresji choroby.

Po 12 miesiącach odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł  $23,4 \pm 7,5\%$ , a odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) wyniósł  $36,3 \pm 9,3\%$ .

#### Odpowiedź na leczenie InO

Do badania *Bhojwani 2018* włączono 51 pacjentów, jednakże wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono tylko dla pacjentów z potwierdzoną wznową szpikową (typ M2 i M3 wg klasyfikacji FAB), tj. dla 42 pacjentów.

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) zaobserwowano u 28 z 42 pacjentów (67%) z potwierdzoną wznową szpikową. Ponadto, u większości chorych (71%) nie stwierdzono choroby resztkowej (informacja zawarta w treści publikacji).

#### Terapia post InO (informacje zawarte w treści publikacji)

Po terapii InO, 21 pacjentów przeszło przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (HSCT). Mediana czasu od ostatniej dawki InO do HSCT wyniosła 26 dni (zakres 13-91 dni).

#### Zespół niedrożności zatokowej wątroby (SOS)

U żadnego pacjenta po zastosowaniu InO nie zaobserwowano zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS). Jedynie u pacjentów, którzy przeszli przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych wystąpił SOS (11 z 21 pacjentów, tj. 52%).

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej „skuteczność praktyczną leku Inotuzumab ozogamicin ocenia się na około 67% (...) co jest znacznie wyższym odsetkiem niż wyniki po wystąpieniu wznowy po transplantacji”.

#### *Bezpieczeństwo*

Autorzy badania *Bhojwani 2018* uznali, że stosowanie inotuzumabu ozogamycin jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Do najczęściej występujących objawów po leczeniu InO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

#### **Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ**

Koszt wnioskowanej terapii wynosi [REDAKTOWANO]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.123) produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycin) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 1-9 osób.

Koszt jednej fiołki leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) wynosi [REDAKTOWANO] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 miesięcznej terapii produktem Besponsa (inotuzumab ozogamycin) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANO] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 9 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDAKTOWANO] netto do [REDAKTOWANO] netto.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Odnaleziono 1 amerykańskie rekomendacje NCCN 2018, które dotyczą leczenia w ocenianym wskazaniu.

Powyższe wytyczne, w leczeniu wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. z obecnym chromosomem Philadelphia, wskazują, że **inotuzumab ozogamycin** może być zastosowany jako jedna z opcji terapeutycznych w przypadku nietolerancji lub oporności na inhibitor kinazy tyrozynowej (kategoria dowodów 2A).

W leczeniu wznowy ALL w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. bez obecnego chromosomu Philadelphia, **inotuzumab ozogamycin** jest wskazany jako jedna z opcji terapeutycznych (kategoria dowodów 1).

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, inotuzumab ozogamicin „jest to jedyny lek, który wykazuje celowaną skuteczność w przypadku białaczek linii B-komórkowej CD19-ujemnych. Inotuzumab ozogamicin posiada celowaną aktywność w stosunku do białaczek CD22-pozytywnych. Skuteczność tego leku ocenia się na około 67% (...), co jest znacznie wyższym odsetkiem niż wyniki po wystąpieniu wznowy po transplantacji (...).”

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów, identyfikacja komparatora nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC (najlepsza terapia podtrzymująca, ang. *Best Supportive Care*).

#### **Opinie ekspertów**

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, wnioskowana technologia w ocenianym wskazaniu jest „bardzo dobrą metodą terapeutyczną dla pacjentów u których zawiodło inne postępowanie terapeutyczne (zwłaszcza dla pacjentów z postacią białaczki CD19-negatywną).”

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „w pełni popiera finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu”.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 07 stycznia 2019 r., znak PLD.46434.6463.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Besponsa (inotuzumab ozogamycin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka à 1 mg we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Jednocześnie z informacji z załącznika do ww. pisma zlecającego oraz informacji przekazanych z MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego (wiek – 17 lat), po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna).

Produkt leczniczy Besponsa nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0).

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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 włochatokomórkowa
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna
- C91.9 Białaczka limfatyczna, nieokreślona.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

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.

[Źródło: OT.422.4.2017, OT.4321.7.2017]

#### 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.

[Źródło: OT.4321.7.2017]

#### Obraz kliniczny

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 zaciemnienie 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.

[Źródło: OT.4321.7.2017]

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, najbardziej dotkliwymi objawami, konsekwencjami choroby dla pacjenta jest „progresja choroby i zgon”.

### Diagnostyka

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).

[Źródło: OT.4321.7.2017]

### Leczenie i rokowanie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) 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*).

[Źródło: OT.4321.7.2017]

W opinii prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta w dz. onkologii i hematologii dziecięcej. Rokowanie w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych (...), daje szanse terapeutyczne - 60-70%, jednak w przypadku wznowy po transplantacji szanse sukcesu terapeutycznego są bardzo małe i nie przekraczają 15% (...). Skuteczność leku Inotuzumab ozogamycin ocenia się na około 67% (...), co jest znacznie wyższym odsetkiem niż wyniki po wystąpieniu wznowy po transplantacji.”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „rokowanie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna) jest bardzo poważne – szanse na wyleczenie rzędu 10-15%”.

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Besponsa (inotuzumab ozogamycin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fio ka à 1 mg - 1 fiol. proszku - EAN 5907636977193
<b>Kod ATC</b>	L01XC26
<b>Substancja czynna</b>	inotuzumab ozogamycin
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0) u dzieci, po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna).
<b>Dawkowanie</b>	1,8 mg/m <sup>2</sup> /cykl
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamicyny (CalichDMH). Inotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem - immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), które swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD22. Mała cząsteczka N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest produktem cytotoksycznym. N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika rozszczepialnego przez kwas. Na podstawie danych z badań nieklinicznych ustalono, że aktywność przeciwnowotworowa produktu BESPONSA wynika z wiązania się koniugatu przeciwciało-lek (ADC) z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygenu CD22, a następnie internalizacji kompleksu ADC-CD22 i wewnątrzkomórkowego uwalniania dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny przez hydrolytyczne rozszczepienie łączn.ka. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.

[Źródło: ChPL Besponsa, zlecenie MZ]

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lipca 2017 r. Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu: EU/1/17/1200/001
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy BESPONSA jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. Tyrosine kinase inhibitor).
<b>Status leku sierocego<sup>1</sup></b>	<b>TAK:</b> • Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej komórek B (EU/3/13/1127, data: 07.06.2013 r.)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	• Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.)

[Źródło: ChPL Besponsa]

<sup>1</sup> EMA: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1200.htm> [data dostępu: 28.01.2019 r.]

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

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.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej		Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem				x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x	x	
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką				x
	Jakieś problemy z samoopieką		x	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	x			
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności				x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych		x	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych	x			
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu				x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x		x	
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		<b>0,188</b>	<b>0,535</b>	<b>0,535</b>	<b>1,000</b>

\* Użyteczność podano na podstawie publikacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>2</sup>

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		x
Niezdolność do pracy		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		
Obniżenie jakości życia		
Uzasadnienie	„Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”	„Rokowanie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna) jest bardzo poważne – 80-85% dzieci umiera z powodu progresji choroby, albo wskutek powikłań leczenia.”

Tabela 5. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		
Uzasadnienie	„Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą nowotworową, która nieleczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”	„Terapia może stanowić pomost do transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych i do pełnego wyleczenia dziecka.”

<sup>2</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycin u pacjentów pediatrycznych ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.12.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci pediatryczni ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD10: C91.0)

**Interwencja:** inotuzumab ozogamycin (Besponsa)

**Komparator:** dowolny

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne analityczne

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje.

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej prowadzone w ramach programu „humanitarnego stosowania leków”, tj.:

- *Bhojwani 2018* (wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne).

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną inotuzumabu ozogamycin w ocenianym wskazaniu.

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Skuteczność praktyczna</b>			
<b>Bhojwani 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- retrospektywne,</li> <li>- kohortowe,</li> <li>- jednoramienne,</li> <li>- okres obserwacji: 2013-2016</li> <li>- <u>interwencje:</u> inotuzumab ozogamycin: 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc. na cykl, podawane w 3 dawkach podzielonych jn:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• w 1. tyg. (0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.),</li> <li>• w 2. i 3. tyg. (0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.)</li> </ul> </li> </ul> <p>Jeden pacjent z MRD otrzymał dawkę 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc przez wszystkie 3. tyg.</p> <p>W drugim i kolejnych cyklach, przyjmując CR / CRi podczas cyklu 1, pacjenci otrzymywali dawkę 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z B-ALL ≤ 21 r. ż. ze wznową choroby lub oporni na leczenie, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę InO</li> <li>- pacjenci, którzy nie mieli dostępu do skutecznej terapii zastępczej,</li> <li>- dodatni wynik CD22 w blastach białaczkowych,</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy ≤1,5x, stężenie bilirubiny ≤2x i poziom AST/ALT ≤2,5x górnej granicy normy,</li> <li>- brak ciężkiej niekontrolowanej infekcji,</li> <li>- brak wcześniejszego SOS (zespół niedrożności zatokowej wątroby),</li> <li>- 14-sto dniowy okres całkowitej eliminacji leków z ustroju (okres washout)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 51 pacjentów (w tym 42 z potwierdzonym nawrotem choroby)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CR (całkowita remisja, definiowana jako &lt;5% blastów w szpiku w morfologii)</li> <li>- CRi (całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii, definiowana jako wartość bezwzględna neutrofilii &lt;500/cu.mm lub liczba płytek krwi &lt;50,000/cu.mm)</li> <li>- MRD (choroba resztkowa, mierzona za pomocą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) rearanżacji genu immunoglobulin)</li> <li>- PR (częściowa odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmniejszenie ryzyka obciążenia chorobą szpiku od &gt;25% blastów (M3) do 5-25% blastów (M2))</li> <li>- EFS (przeżycie wolne od zdarzenia, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny)</li> <li>- OS (przeżycie całkowite, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny)</li> <li>- toksyczność (klasyfikowana w skali CTCAE* wersja 4.03, ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)</li> </ul>
<p><u>Skróty:</u> B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia</i>); CR - całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>); CRi - całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii (ang. <i>complete remission with incomplete count recovery</i>); EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i>); InO – inotuzumab ozogamycin; MRD – choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>); OS - przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (angl. <i>partial response</i>); SOS – zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. <i>sinusoidal obstruction syndrome</i>)</p> <p>*CTCAE - skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. W zależności od stopnia nasilenia danego objawu przyjmuje się wartość od 1 (łagodne nasilenie) do 5 (zgon spowodowany działaniem niepożądanym) [Źródło: <a href="https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf">https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf</a> (dostęp: 01.02.2019 r.)]</p>			

### 6.2.2. Ograniczenia

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną inotuzumabu ozogamycin.

W badaniu *Bhojwani 2018* przedstawiono niepełną analizę skuteczności (brak wyników dla wszystkich pacjentów) i bezpieczeństwa (tylko dla 1. cyklu leczenia).



### 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

#### Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność kliniczną.

#### Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno badanie (*Bhojwani 2018*) oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów w badaniu *Bhojwani 2018*

Charakterystyka pacjentów		N	%
Liczba pacjentów ogółem		51	100
Wiek (mediana 11,5 lat)	2-4 lata	3	6
	5-9 lat	13	25
	10-17 lat	31	61
	18-21 lat	4	8
Wskazania do leczenia InO	Pierwsza wznowa (oporność na leczenie)	10	20
	Druga wznowa	22	43
	Trzecia wznowa	10	20
	Czwarta wznowa	6	12
	Piąta wznowa	2	4
	Pierwotna oporność na leczenie	1	2
Liczba wcześniejszych terapii (bez HSCT)	2-3	8	16
	4-6	28	55
	≥7	15	29
Wcześniejsze HSCT	Pacjenci, którzy nie mieli HSCT	29	57
	1	18	35
	2	3	6
	3	1	2
Wcześniejsza terapia antyCD19	Blinatumomab	22	43
	CD19 CAR T-cells	15	29
	Blinatumomab + CD19 CAR T-komórkowy	3	6
	Pacjenci nie poddani żadnej terapii	11	22
Wcześniejsza terapia antyCD22	Moxetumomab	6	12
	CD22 CAR T-cells	3	6
	Moxetumomab + CD22 CAR T-cells	1	2
	InO	1	2
	Pacjenci nie poddani żadnej terapii	40	78
Typ białaczki*	M1, obecność choroby resztkowej (MRD)	8	16
	M2	4	8
	M3	38	75
	Nieznany	1	1

Skróty:

HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplant*); InO – inotuzumab ozogamycin; MRD – choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

\*wg skali FAB, gdzie M0 – ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana (5%); M1 – ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania (20%); M2 – ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (30%); M3 – hipergranularna ostra białaczka promielocytowa (10%); M4 – ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa (20%); M4Eo wariant - ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku; M5 – ostra białaczka monocytoza (10%); M6 – erytroleukemia (choroba DiGiulielmo, 4%); M7 – ostra białaczka megakarioblastyczna (1%) [Źródło: *Wetzler*]

#### Wyniki

Ogółem (dot. całej populacji, tj. 51 pacjentów):

- 18 (35%) pacjentów z całkowitą remisją (CR) żyło na koniec badania,
- 9 (18%) pacjentów z jakimiś objawami choroby żyło na koniec badania,
- 7 (14%) pacjentów zmarło z powodu toksyczności po przeszczepie komórek krwiotwórczych macierzystych,
- 17 (33%) zmarło z powodu progresji choroby.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki przeżycia całkowitego (OS) oraz wolnego od zdarzenia (EFS) po 12 miesiącach dla całej populacji, tj. 51 pacjentów.

**Tabela 8. Wyniki badania Bhojwani 2018**

Punkt końcowy	Odsetek pacjentów (%)
OS (12 miesięcy)	23,4±7,5
EFS (12 miesięcy)	36,3±9,3
Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i> ); InO – inotuzumab ozogamycin; OS - przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i> )	

Po 12 miesiącach odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 23,4±7,5%, a odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) wyniósł 36,3±9,3%.

### Odpowiedź na leczenie InO

Do badania *Bhojwani 2018* włączono 51 pacjentów, jednakże wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono tylko dla pacjentów z potwierdzoną wznową szpikową (typ M2 i M3 wg klasyfikacji FAB), tj. dla 42 pacjentów. W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

**Tabela 9. Wyniki badania Bhojwani 2018**

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (n/N)	Odsetek pacjentów (%)
CR	15/42	36
CRi	13/42	31
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR + CRi)	28/42	67
PR	3/42	7
Brak odpowiedzi	8/42	19
Skróty: CR - całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i> ); CRi - całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii (ang. <i>complete remission with incomplete count recovery</i> ); InO – inotuzumab ozogamycin; PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )		

Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 28 z 42 pacjentów (67%) z potwierdzoną wznową szpikową. Ponadto, u większości chorych (71%) nie stwierdzono choroby resztkowej (informacja zawarta w treści publikacji).

### Terapia post InO (informacje zawarte w treści publikacji)

Po terapii InO, 21 pacjentów przeszło przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (HSCT). Mediana czasu od ostatniej dawki InO do HSCT wyniosła 26 dni (zakres 13-91 dni).

### Zespół niedrożności zatokowej wątroby (SOS)

U żadnego pacjenta po zastosowaniu InO nie zaobserwowano zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS). Jedynie u pacjentów, którzy przeszli przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych wystąpił SOS (11 z 21 pacjentów, tj. 52%).

### **Opinie ekspertów**

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez ekspertów klinicznych.

**Tabela 10. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
<b>Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński</b> Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	„Skuteczność leku Inotuzumab ozogamicin ocenia się na około 67% (...) co jest znacznie wyższym odsetkiem niż wyniki po wystąpieniu wznowy po transplantacji”
<b>Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański</b> Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	„W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną wykazano wyższą skuteczność inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do standardowej chemioterapii (...)”

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

W odnalezionym badaniu *Bhojwani 2018* oceniano toksyczność InO (po 1. cyklu leczenia).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Ocena bezpieczeństwa (toksyczność po 1. cyklu leczenia)**

Toksyczność	Stopień 1-2	Stopień 3 <sup>a</sup>	Stopień 4	Nieznany stopień	Ogółem
Podwyższone ALT	6 (11,8%)	3 (5,9%)			9 (17,6%)
Podwyższone AST	8 (15,7%)	2 (3,9%)			10 (19,6%)
Podwyższone GGT	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)		4 (7,8%)
Hiperbilirubinemia		1 (2,0%)			1 (2,0%)
Gorączka	9 (17,6%)				9 (17,6%)
Gorączka neutropeniczna	2 (3,9%)	6 (11,8%)			8 (15,7%)
Infekcja	4 (7,8%)	8 (15,7%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)	15 (29,4%)
Ból kości	3 (5,95)	1 (2,0%)			4 (7,8%)
Reakcja na infuzję		2 (3,9%)			2 (3,9%)
Wymioty	2 (3,9%)			1 (2,0%)	3 (5,9%)
biegunka	1 (2,0%)			1 (2,0%)	2 (3,9%)
Zespół rozpadu guza		2 (3,9%)			2 (3,9%)
Krwawienia	1 (2,0%)	1 (2,0%)			2 (3,9%)
Zaburzenia elektrolitowe	7 (13,7%)	3 (5,9%) <sup>b</sup>			10 (19,6%)

<sup>a</sup>dodatkowo zaobserwowano pojedyncze przypadki: anoreksji, nadciśnienia tętniczego, hipertrójglicydemii, napadowego częstoskurczu przedsionkowego

<sup>b</sup>hipokaliemia (2 pacjentów), hipokalcemia (1 pacjent)

Do najczęściej występujących objawów po leczeniu InO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Besponsa.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane wymienione w ChPL Besponsa.

**Tabela 12. Działania niepożądane wymienione w ChPL Besponsa**

Typ działań niepożądanych	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie (48%) <sup>a</sup> (w tym posocznica i bakteriemia [16%], zakażenia grzybicze [9%], zakażenia dolnych dróg oddechowych [12%], zakażenia górnych dróg oddechowych [12%], zakażenia bakteryjne [1%] zakażenia wirusowe [8%], zakażenia przewodu pokarmowego [4%], zakażenia skóry [4%])	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna (26%), neutropenia (49%), małopłytkowość (51%), leukopenia (35%), limfopenia (18%), niedokrwistość (36%)	pancytopenia <sup>b</sup> (2%)
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt (12%)	zespół rozpadu guza (2%) hiperurykemia (4%)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy (28%)	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok <sup>c</sup> (33%) (w tym krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [1%], krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego [5%], krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego [4%], krwawienie z nosa [15%])	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha (23%), wymioty (15%), biegunka (17%), nudności (31%), zapalenie jamy ustnej (13%), zaparcia (17%)	wodobrzusze (4%) wzdęcie brzucha (6%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia (21%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%), zwiększenie aktywności GGT (21%)	choroba weno-okluzyjna (zespół niewydolności zatokowej) (3% [przed HSCT] <sup>d</sup> )
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka (32%), zmęczenie (35%), dreszcze (11%)	

<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (13%)	wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (1%), zwiększona aktywność amylazy (5%), zwiększona aktywność lipazy (9%)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	reakcje spowodowane podaniem infuzji (10%)	
<p><sup>a</sup> Do zakażenia zaliczono również inne typy infekcji (11%). Uwaga: u pacjentów mógł występować więcej niż jeden rodzaj zakażenia.</p> <p><sup>b</sup> Do pancytopenii zaliczono następujące zgłoszone działania niepożądane (stosując preferowaną terminologię): niewydolność szpiku kostnego, aplazję szpiku kostnego z gorączką oraz pancytopenię.</p> <p><sup>c</sup> Do krwotoku zaliczono również inne rodzaje krwawień (16%). Uwaga: u pacjentów mógł występować więcej niż jeden rodzaj krwawienia.</p> <p><sup>d</sup> Przy VOD uwzględniono 1 dodatkowego pacjenta z chorobą wenookluzyjną wątroby, która wystąpiła w 56. dniu bez interwencyjnej HSCT. VOD/SOS zgłoszono również u 17 pacjentów po późniejszej HSCT.</p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>		

- ▼ Besponsa podlega dodatkowemu monitorowaniu.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lipca 2017 r.
- Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 51.
- Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 24 pacjentów.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycin) jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *Tyrosine kinase inhibitor*).

Jednocześnie zdaniem prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, stosowanie ocenianej technologii daje „wysoką korzyść”.

Natomiast zdaniem prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „terapia może stanowić pomost do transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych i do pełnego wyleczenia dziecka.”

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Besponsa nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu u dzieci relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (1,8 mg/m <sup>2</sup> /cykl)	██████████

Koszt wnioskowanej terapii wynosi ██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.123) produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycin) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, populację docelową stanowią „pojedyncze przypadki w skali roku (poniżej 10/rok)”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, populacja docelowa to ok „1-5 pacjentów w skali roku.”

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 1-9 osób.

Koszt jednej fiołki leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 miesięcznej terapii produktem Besponsa (inotuzumab ozogamycin) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 9 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED] netto do [REDACTED] netto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wpływ na wydatki NFZ**

	Min	Max	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	1	9	Opinia eksperta
Koszt netto za opakowanie, 1 fiołka à 1 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	Zgodnie z wnioskiem
Koszt netto 3 miesięcznej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wydatki netto NFZ 3 miesięcznej terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	Obliczenia własne

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- Agency for Health Research and Quality <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- The portal for rare diseases and orphan drugs <https://www.orpha.net/>
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>
- Pubmed [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.01.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2018 (USA)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej</b></p> <p><u>W przypadku nawrotu lub odpornej na leczenie ALL z Ph(+), u pacjentów w wieku 15-39 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie kliniczne, lub</li> <li>• TKI ± chemioterapia (u pacjentów ze wznową po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych można (allo-HCT) rozważyć ponowne allo-HCT i/lub infuzję limfocytów dawcy (DLI – ang. <i>donor lymphocyte infusion</i>)), lub</li> <li>• TKI ± kortykosteroidy (u pacjentów ze wznową po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych można (allo-HCT) rozważyć ponowne allo-HCT i/lub infuzję limfocytów dawcy (DLI – ang. <i>donor lymphocyte infusion</i>)), lub</li> <li>• Blinatumomab (w przypadku nietolerancji lub oporności na TKI), lub</li> <li>• <b>Inotuzumab ozogamycin</b> (w przypadku nietolerancji lub oporności na TKI), lub</li> <li>• Tisagenlecleucel (u pacjentów &lt;26 r. ż. z oporną na leczenie ALL lub ≥2 nawrotami i niepowodzeniem leczenia dwoma TKI)</li> </ul> <p><u>W przypadku nawrotu lub odpornej na leczenie ALL z Ph(-) u pacjentów w wieku 15-39 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie kliniczne, lub</li> <li>• Blinatumomab (kategoria dowodów 1), lub</li> <li>• <b>Inotuzumab ozogamycin (kategoria dowodów 1)</b>, lub</li> <li>• Tisagenlecleucel (u pacjentów &lt;26 r. ż. z oporną na leczenie ALL lub ≥2 nawrotami i niepowodzeniem leczenia dwoma TKI), lub</li> <li>• Chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z późnym nawrotem (&gt;3 lat od początkowej diagnozy), należy rozważyć terapię tym samym schematem leczenia indukcyjnego;</li> <li>- u pacjentów ze wznową po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych można (allo-HCT) rozważyć ponowne allo-HCT i/lub infuzję limfocytów dawcy (DLI – ang. <i>donor lymphocyte infusion</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>Po niepowodzeniu ww. leczenia zarówno u pacjentów z PH(+) jak i z PH(-) należy rozważyć HCT.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i>  <i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</i>  <i>1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)</i>  <i>2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1)</i>  <i>2 B – konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości</i></p> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów*</i></p>
<p><b>Skróty:</b>  allo-HCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>); DLI – infuzja limfocytów dawcy (ang. <i>donor lymphocyte infusion</i>); HCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i>); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine inhibitor kinase</i>)</p>	

Odnaleziono 1 amerykańskie rekomendacje NCCN 2018, które dotyczą leczenia w ocenianym wskazaniu.

Powyższe wytyczne, w leczeniu wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. z obecnym chromosomem Philadelphia, wskazują, że **inotuzumab ozogamycin** może być zastosowany jako jedna z opcji terapeutycznych w przypadku nietolerancji lub oporności na inhibitor kinazy tyrozynowej (kategoria dowodów 2A)

W leczeniu wznowy ALL w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. bez obecnego chromosomu Philadelphia, **inotuzumab ozogamycin** jest wskazany jako jedna z opcji terapeutycznych (kategoria dowodów 1).

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 15. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Interwencje stosowane obecnie</b>	„Chemioterapia wielolekowa, Przeszczepienie komórek krwiotwórczych.”	„Zakładając, że do wznowy choroby doszło po wcześniejszym przeszczepieniu komórek macierzystych, jedyną terapią prowadzącą do wyleczenia jest chemioterapia indukcyjna + immunoterapia z następczym drugim przeszczepieniem komórek macierzystych. Ponieważ komórki białaczkowe straciły ekspresję antygenu CD19, brak jest możliwości zastosowania immunoterapii (blinatumomab) zarejestrowanej w tym wskazaniu u dzieci. W związku z powyższym brak alternatywnego aktywnego leczenia do inotuzumabu ozogamycyny, który jest zarejestrowany w tym wskazaniu u dorosłych.”
<b>Interwencje najtańsze</b>	„Chemioterapia wielolekowa (niektóre schematy) – może to jednak nie mieć zastosowania u pacjenta po kilku liniach terapii, w tym po przeprowadzonym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.”	„Nie ma skutecznej w związku z tym i najtańszej technologii leczenia stosowanej w Polsce poza wskazaną we wniosku.”
<b>Interwencje najskuteczniejsze</b>	„Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (...), z szansami terapeutycznymi 60-70%, jednak w przypadku wznowy po transplantacji szanse sukcesu terapeutycznego są bardzo małe i nie przekraczają 15% (...).”	„Nie ma skutecznej technologii leczenia stosowanej w Polsce poza wskazaną we wniosku.”
<b>Interwencje rekomendowane</b>	„Ponieważ jest to stosunkowo nowy lek, nie ma jeszcze rekomendacji, jednak jest to jedyny lek, który wykazuje celowaną skuteczność w przypadku białaczek linii B-komórkowej CD19-ujemnych. Inotuzumab ozogamycin posiada celowaną aktywność w stosunku do białaczek CD22-pozytywnych. Skuteczność tego leku ocenia się na około 67% (...), co jest znacznie wyższym odsetkiem niż wyniki po wystąpieniu wznowy po transplantacji (...).”	<i>Nie wypełniono</i>

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów, identyfikacja komparatora nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC (najlepsza terapia podtrzymująca, ang. *Best Supportive Care*)

## 12. Piśmiennictwo

### Badania

**Bhojwani 2018** Bhojwani D. et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018 Sep 28. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z.

### Rekomendacje kliniczne

**NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2018-March 12.2018, NCCN.org. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site) (dostęp: 28.01.2019 r.)

### Pozostałe publikacje

**ChPL Besponsa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa (data dostępu: 18.01.2019 r.)

**Golicki 2010** Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 2010 (13), 2: 289-297.

**Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.123)

**OT.4321.7.2017** 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.

**OT.422.4.2017** Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD10: C91.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.4.2017. Data ukończenia: 22.11.2017.

**Wetzler** [https://czelej.com.pl/images/104\\_bialaczka.pdf](https://czelej.com.pl/images/104_bialaczka.pdf) (dostęp: 31.01.2019 r.)



## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search #5 and #10 and #23	23
#23	Search #16 or #20 or #21 or #22	4 105 883
#22	Search (child*[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR adolescen*[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR youth[Title/Abstract] OR teenager*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract])	2 264 923
#21	Search "Child"[Mesh]	1 806 109
#20	Search "Infant"[Mesh]	1 084 581
#16	Search "Adolescent"[Mesh]	1 907 524
#10	Search #6 or #9	38 053
#9	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	26 593
#6	Search (acute lymphoblastic leukemia[Title/Abstract]) OR acute lymphoblastic leukaemia[Title/Abstract]	28 258
#5	Search #2 or #4	147
#4	Search "Inotuzumab Ozogamicin" [Supplementary Concept]	72
#2	Search (besponsa[Title/Abstract]) OR inotuzumab ozogamicin[Title/Abstract]	126

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(besponsa or "Inotuzumab Ozogamicin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	46
#4	(acute lymphoblastic leukemia OR acute lymphoblastic leukaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 347
#5	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1 004
#6	#4 or #5	2 422
#7	(child* OR pediatr* OR paediatr* OR adolescen* OR young OR youth OR teenager* OR teen* OR infant* OR newborn*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	271 175
#8	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97 943
#9	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 417
#10	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15 092
#11	#7 or #8 or #9 or #10	271 175
#12	#3 and #6 and #11	8

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(besponsa or "Inotuzumab Ozogamicin").ab,kw,ti.	251
#2	exp inotuzumab ozogamicin/	660
#3	1 or 2	677
#4	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoblastic leukaemia).ab,kw,ti.	33 303
#5	exp acute lymphoblastic leukemia/	42 492
#6	4 or 5	47 658
#7	(child* or pediatr* or paediatr* or adolescen* or young or youth or teenager* or teen* or infant* or newborn*).ab,kw,ti.	2 105 734
#8	exp child/	1 682 305
#9	exp adolescent/	1 058 469
#10	exp infant/	605 703
#11	7 or 8 or 9 or 10	2 972 481
#12	3 and 6 and 11	95

## 13.2. Diagramy selekcji badań

### Badania skuteczności klinicznej i praktycznej

