



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

**Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny)**  
**we wskazaniu:**  
przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10 C92.1)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

nr OT.422.58.2019

Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche 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 r., 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.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## 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>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CML</b>	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> )
<b>dSSc</b>	Twardzina układowa uogólniona (ang. <i>diffuse systemic sclerosis</i> )
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<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>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>N</b>	liczebność próby
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
<b>Ph</b>	chromosom Philadelphia
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe
<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>URPLWMIPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<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>VOD</b>	choroba wenookluzyjna wątroby (ang. <i>veno – occlusive disease</i> )

## 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>8</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
4.1 Problem zdrowotny.....	9
4.2 Technologia wnioskowana .....	10
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>13</b>
6.1 Przegląd Agencji .....	13
6.1.1 Opis metodyki przeglądu .....	13
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	13
6.2.1 Analiza skuteczności .....	13
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania .....	14
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	14
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>19</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>22</b>
<b>12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji.....</b>	<b>23</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

17.07.2019 r., PLD.46434.3211.2019.2.AB

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną.

Wnioskowane wskazanie:

- przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1).

Wcześniejsze leczenie: chemioterapia indukcyjna wg schematu DAC, CLAG, ICE.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli 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. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 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 cykli 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 jednego opakowania 5 mg: ██████████
- koszt wnioskowanej terapii (3 mies. leczenia, 3 fiołki 5 mg): ██████████

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, we wnioskowanym wskazaniu nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku wskutek obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 zlokalizowanego na chromosomie Philadelphia. Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3 fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę.

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1-1,5/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona ~15% białaczek u dorosłych. Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7. roku terapii wynosi 0,4%.

### Istotność stanu klinicznego

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań, które mogłyby zostać włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

### Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Roactemra:

Ocena profilu bezpieczeństwa technologii lekowej Mylotarg została ustalona na podstawie danych uzyskanych z badania ALFA-0701. Do badania zostali włączeni pacjenci z ostrą białaczką szpikową. Produkt leczniczy Mylotarg podawany był w monoterapii oraz w skojarzeniu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 30% chorych leczonych Mylotargiem) w skojarzeniu należały krwotoki i zakażenia. W monoterapii najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: gorączka, nudności, zakażenia, dreszcze, krwotok, wymioty, małopłytkowość, męczenie, ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha i neutropenia.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Mylotarg nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu – brak danych nt. relacji korzyści do ryzyka stosowania.

### Konkurencyjność cenowa

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Mylotarg z perspektywy NFZ wynosi 98 259,48 zł brutto. Nie zidentyfikowano alternatywnych, aktywnych technologii lekowych.

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem Mylotarg ma być stosowany w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną. Do kosztów wnioskowanej terapii należy doliczyć koszty ww. leków, finansowanych w ramach listy leków refundowanych (podlista C, chemioterapia). We wniosku nie sprecyzowano dawkowania daunorubicyny i cytarabiny.

**Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do dnia 7 sierpnia 2019 r. nie otrzymano opinii eksperckich. Nie odnaleziono również innych źródeł pozwalającą oszacować wielkość populacji docelowej

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Odnaleziono 5 dokumentów, w tym polskie wytyczne PTOK 2013 i PALG 2013. Na podstawie wytycznych oraz wcześniejszego leczenia (chemioterapia indukcyjna wg schematu DAC, CLAG, ICE) można przypuszczać, że pacjent znajduje się w fazie przełomu blastycznego, ponieważ w tej fazie CML stosuje się leczenie podobne do AML lub ALL. Odnalezione wytyczne nie omawiają leczenia w przypadku nieskuteczności chemioterapii w tej fazie choroby. Wytyczne nie wymieniają leku Mylotarg, jednak jest on zarejestrowany w leczeniu AML.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 16.07.2019 r., znak PLD.46434.3211.2019.2.AB (data wpływu do AOTMiT 17.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną,

we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1). Wcześniejsze leczenie: chemioterapia indukcyjna wg schematu DAC, CLAG, ICE.

Produkt leczniczy Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas oceniany przez Agencję.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 Problem zdrowotny

Identyfikacja poprzez kody ICD-10: C92.1 przewlekła białaczka

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku wskutek obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 zlokalizowanego na chromosomie Philadelphia.

#### Etiologia i patogeneza

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą nabytą. Nie jest chorobą dziedziczną, ponieważ nie stwierdzono jednoczesnego jej występowania u bliźniąt jednojajowych. W większości przypadków przyczyna rozwoju tej choroby jest nieznana, a jedynym poznanym czynnikiem mogącym mieć wpływ na zachorowanie jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące.

W wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 powstaje chromosom Philadelphia (Ph) – dochodzi do połączenia genów BCR i ABL i powstania zmutowanego genu BCR/ABL. Jego produktem jest białko bcr-abl wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej, co wiąże się ze wzmożoną proliferacją klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowaniem apoptozy oraz upośledzeniem przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku.

#### Rozpoznanie i obraz kliniczny

W chwili rozpoznania u około 30% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy. U około 40% chorych przewlekłą białaczkę szpikową rozpoznaje się przypadkowo podczas przeprowadzania okresowych badań morfologii krwi.

Badania pomocnicze to morfologia krwi obwodowej, biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku, badania cytogenetyczne, badania molekularne oraz inne badania laboratoryjne. W obrazie klinicznym występują objawy związane z dużą leukocytozą, tzn. > 200 000-300 000/ $\mu$ l (u 10 % chorych), utrata masy ciała związana z przyspieszonym metabolizmem, leukostaza, czyli zaburzenia przepływu krwi w mikrokrażeniu związane z dużą liczbą leukocytów, powiększenie śledziony i wątroby (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania) oraz ból w lewym podżebrzu, uczucie pełności w jamie brzusznej (spowodowane powiększeniem śledziony) – późny objaw.

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3 fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę. W 70-80% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 20-30% limfoblastów. Niekiedy (u ok. 10% chorych) dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku. Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

#### Epidemiologia

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1-1,5/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona ~15% białaczek u dorosłych. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań przypada na 5. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym wieku; dzieci chorują rzadko.

#### Rokowanie

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7. roku terapii wynosi 0,4%.

Źródło: OT.422.3.2018, Szczeklik 2018

## 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>	Mylotarg 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576
<b>Kod ATC</b>	L01XC05
<b>Substancja czynna</b>	gemtuzumab ozogamycyny
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)
<b>Dawkowanie wg ChPL (we wskazaniu ostra białaczka szpikowa)</b>	<p><u>Leczenie indukujące</u></p> <p>Zalecana dawka produktu MYLOTARG to 3 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę (do maksymalnej dawki - jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia w skojarzeniu z DNR w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Produktu MYLOTARG nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.</p> <p><u>Leczenie konsolidujące</u></p> <p>U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) zdefiniowaną jako odsetek blastów w szpiku normokomórkowym poniżej 5% i bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) większą niż 1,0 × 10<sup>9</sup> komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 × 10<sup>9</sup>/l we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylną w schemacie DNR [60 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)] w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylną (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem MYLOTARG w infuzji dożylną (3 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).</p>
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), która swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD33. Przeciwciało wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu siałowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytovej, a nie na prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych. Niewielka cząsteczka, N-acetylo-gammakalicheamycyna, jest półsyntetycznym produktem naturalnym o właściwościach cytotoksycznych. N-acetylo-gamma-kalicheamycyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika, kwasu 4-(4-acetylofenoksy)butanowego (AcBut). Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych ustalono, że za aktywność przeciwnowotworową gemtuzumabu ozogamycyny odpowiedzialne jest wiązanie się koniugatu ADC z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygeny CD33, po którym następuje internalizacja powstałego w ten sposób kompleksu ADC-CD33 i wewnątrzkomórkowe uwalnianie dimetylohydrazidu N-acetylo-gammakalicheamycyny w wyniku rozkładu hydrolitycznego łącznika. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny wywołuje dwuniciowe pęknięcia DNA i w efekcie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.</p> <p>Uważa się, że do maksymalizacji dostarczania kalicheamycyny do białaczkowych komórek blastycznych konieczne jest wysycenie wysokiego odsetka miejsc antygenowych CD33. W badaniach kilku pojedynczych substancji mierzono wysycenie miejsc docelowych (antygeny CD33) po podaniu produktu MYLOTARG pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie AML. We wszystkich tych badaniach obserwowano prawie maksymalne wysycenie miejsc antygenowych CD33 po podaniu dawki produktu MYLOTARG przy wszystkich poziomach dawki równych co najmniej 2 mg/m<sup>2</sup> pc., co sugeruje, że do związania wszystkich dostępnych miejsc antygenowych CD33 wystarcza mała dawka gemtuzumabu ozogamycyny.</p>

Źródło: ChPL Mylotarg, 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 wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 19.04.2018 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy MYLOTARG jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany.

Źródło: ChPL Mylotarg

Wskazania rejestracyjne dla leku Mylotarg nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1).

## **5. Istotność stanu klinicznego**

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1 Przegląd Agencji

#### 6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem mylotarg u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ICD-10: C92.1) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 30 lipca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	gemtuzumab ozogamycyny	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych,</li> <li>badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki)</li> <li>badania typu case-study</li> </ul>

#### 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Selekcję badań wykonał 1 analityk. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań, które mogłyby zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

### 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### 6.2.1 Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań, które mogłyby zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

## 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

### 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Mylotarg pochodzące z ChPL.

Ocena profilu bezpieczeństwa technologii lekowej Mylotarg została ustalona na podstawie danych uzyskanych z badania ALFA-0701. Do badania zostali włączeni pacjenci z ostrą białaczką szpikową. Produkt leczniczy Mylotarg podawany był w monoterapii oraz w skojarzeniu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 30% chorych leczonych Mylotargiem) w skojarzeniu należały krwotoki i zakażenia. W monoterapii najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: gorączka, nudności, zakażenia, dreszcze, krwotok, wymioty, małopłytkowość, męczenie, ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha i neutropenia.

U pacjentów leczonych produktem MYLOTARG zgłaszano występowanie objawów hepatotoksyczności, w tym zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki niewydolności wątroby oraz VOD/SOS. W oparciu o analizę potencjalnych czynników ryzyka stwierdzono, że dorośli pacjenci, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w monoterapii zarówno przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *ang. haematopoietic stem cell transplant*) albo po ich przeszczepieniu, jak również pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju VOD.

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reakcji związanych z infuzją, w tym anafilaksję. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakończonych zgonem reakcji związanych z infuzją. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją zalicza się między innymi: gorączkę i dreszcze, rzadziej niedociśnienie tętnicze krwi, częstoskurcz i objawy ze strony układu oddechowego, które mogą wystąpić w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu produktu. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, leukopenii, gorączki neutropenicznej, limfopenii i pancytopenii, przy czym niektóre z nich zagrażały życiu lub zakończyły się zgonem.

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki TLS (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano powikłane ostrą niewydolnością nerek przypadki TLS zakończone zgonem.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 4. Działania niepożądane występujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową otrzymujących Mylotarg w skojarzeniu z daunorubicyną + cytarabiną (badanie ALFA-0701)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	posocznica i bakteremia (53,4%), zakażenia grzybicze (15,3%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (5,3%), zakażenia bakteryjne (9,2%), zakażenia przewodu pokarmowego (8,4%), zakażenia skóry (2,3%) inne rodzaje zakażeń (28,4%)	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (3,1%), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (33,6%), krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (17,6%), krwotok podskórny (60,3%), inne rodzaje krwotoku (64,9%) krwotok z nosa (62,6%)	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba wenookluzyjna wątroby	Częste

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie Hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba krwinek białych, zmniejszona (bezwzględna) liczba limfocytów, zmniejszona liczba neutrofilów, hiperglikemia, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginiawej (AspA), wydłużony czas protrombinowy, wydłużony czas kaolinowokefalinowy (APTT), zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej i aminotransferazy alaninowej (AIAT), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, hiperurykemia	Bardzo często

**Tabela 5. Działania niepożądane występujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową otrzymujących Mylotarg w monoterapii oraz po jego prowadzeniu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	posocznica i bakteriemia (25,6%), zakażenia grzybicze (10,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (13,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (4,3%), zakażenia bakteryjne (3,6%), zakażenia wirusowe (24,2%), zakażenia przewodu pokarmowego (3,3%), zakażenia skóry (7,9%) i inne rodzaje zakażeń (19,5%)	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna małopłytkowość neutropenia niedokrwistość leukopenia	Bardzo często
	pancytopenia limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje związane z infuzją	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	zespół rozpadu guza	Często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia serca	częstoskurcz	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	krwotok niedociśnienie tętnicze nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty biegunka ból brzucha nudności zapalenie jamy ustnej zaparcia	Bardzo często
	wodobrzusze niestrawność zapalenie przetyku	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz hiperbilirubinemia	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	choroba wenookluzyjna wątroby hepatomegalia żółtaczką zaburzenia czynności wątroby zwiększona aktywność gamma - glutamylotranspeptydazy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	Bardzo często
	rumień świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka obrzęk zmęczenie dreszcze	Bardzo często
	niewydolność wielonarządowa	Często
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Bardzo często
	zwiększona aktywność fosfatazy a kalicznej we krwi	Często

### Ostrzeżenia i komunikaty

Do dnia 05.08.2019 r. na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) oraz na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

W dokumencie EMA z 2018 roku dla leku Mylotarg przedstawiono wyniki (ocena bezpieczeństwa) z badania B1761026. Do badania włączano m.in. pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem nawrotowej lub opornej na leczenie APL, w przypadku których brak jest innej porównywalnej lub satysfakcjonującej dostępnej terapii alternatywnej. Badanie przeprowadzono na terenie USA, w ramach ang. *expanded access/compassionate use*; protokół dopuszczał schematy leczenia testowane w warunkach badań klinicznych i raportowane w recenzowanych czasopismach.

W przypadku pacjentów z APL protokół zezwalał na stosowanie leku Mylotarg w połączeniu z kwasem all- trans retinowym (ATRA) i / lub trójtlenku arsenu (ATO).

W badaniu uczestniczyło 331 pacjentów (184 mężczyzn, 147 kobiet); większość populacji stanowiła rasa biała (81,6%); średnia wieku [SD] wynosiła 42,2 (28,2) lat; 105 (31,7%) pacjentów było w wieku <18 lat. Jedynie 9/331 pacjentów chorowało na APL. ZN ogółem zgłoszono u 315 (95,2%): odpowiednio u 134 (96,4%), u 172 (94,0%) i u 9 (100,0%) pacjentów w monoterapii, leczeniu skojarzonym i w grupie APL. W grupie APL 2 pacjentów przerwało badanie z powodu ZN. Ciężkie ZN odnotowano ogółem u 193 (58,3%). W grupie APL, najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia 7 os. (78%) oraz małopłytkowość u 3 os. (33%). W grupie APL odnotowano 2 zgony – 1 z powodu progresji choroby, drugi z powodu krwotoku śródczaszkowego.



## **7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Produkt leczniczy Mylotarg nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu – brak danych nt. relacji korzyści do ryzyka stosowania.

## 8. Konkurencyjność cenowa

Tabela 6. Koszt terapii wnioskowaną technologią [zł]

Mylotarg 5 mg	Netto	Brutto
1 fiolka	████████	████████
3 miesięczna terapia (3 fiolki)	████████	████████

*Brutto = cena netto + VAT (8%)*

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Mylotarg z perspektywy NFZ wynosi ██████████ zł brutto. Nie zidentyfikowano alternatywnych, aktywnych technologii lekowych.

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem Mylotarg ma być stosowany w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną. Do kosztów wnioskowanej terapii należy doliczyć koszty ww. leków, finansowanych w ramach listy leków refundowanych (podlista C, chemioterapia). We wniosku nie sprecyzowano dawkowania daunorubicyny i cytarabiny.

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

Do dnia 7 sierpnia 2019 r. nie otrzymano opinii eksperckich. Nie odnaleziono również innych źródeł pozwalającą oszacować wielkość populacji docelowej.

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

Dnia 25.07.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej. Odnaleziono 5 dokumentów, w tym polskie wytyczne PTOK 2013 i PALG 2013. Na podstawie wytycznych oraz wcześniejszego leczenia (chemioterapia indukcyjna wg schematu DAC, CLAG, ICE) można przypuszczać, że pacjent znajduje się w fazie przełomu blastycznego, ponieważ w tej fazie CML stosuje się leczenie podobne do AML lub ALL. Odnalezione wytyczne nie omawiają leczenia w przypadku nieskuteczności chemioterapii w tej fazie choroby. Wytyczne nie wymieniają leku Mylotarg, jednak jest on zarejestrowany w leczeniu AML.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
NCCN 2019	<p><u>Faza przewlekła</u></p> <p>Pacjenci niskiego ryzyka wg Sokal 1984 / Hasford 1998 – inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) pierwszej generacji (imatynib; siła rekomendacji 1) lub TKI drugiej generacji (bozutynib, dazatynib lub nilotynib; siła rekomendacji 1) lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Pacjenci pośredniego lub wysokiego ryzyka – TKI drugiej generacji (bozutynib, dazatynib lub nilotyn b; siła rekomendacji 1) lub TKI pierwszej generacji (imatynib) lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>W przypadku niepełnej lub braku odpowiedzi zmiana TKI, zwiększenia dawki imatynibu lub allo-HSCT.</p> <p><u>Faza akceleracji</u></p> <p>Badanie kliniczne, TKI lub omacetaksin (wyłącznie u pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie leczenia), następnie allo-HSCT.</p> <p><u>Faza przełomu blastycznego</u></p> <p>Badanie kliniczne, TKI + chemioterapia jak w ALL lub AML w zależności od typu przełomu blastycznego lub TKI (+ steroidy w przypadku przełomu limfoblastycznego), następnie allo-HSCT.</p> <p>Pacjenci z chorobą oporną na imatynib powinni być leczeni bozutynibem, dazatynibem lub nilotyn b. Pacjenci z chorobą oporną na bozutyn b, dazatynib lub nilotynib stosowany w pierwszej linii powinni być leczeni innym TKI, innym niż imatyn b.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie ponatyn bu u pacjentów z mutacją T315I lub u pacjentów, u których nie można zastosować innego TKI.</p> <p>Wszystkie zalecenia 2A, o ile nie wskazano inaczej.</p> <p>1. Zalecenie na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych, szeroki konsensus NCCN ws. stosowania interwencji.</p> <p>2A. Zalecenie na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, szeroki konsensus NCCN ws. stosowania interwencji.</p> <p>2B. Zalecenie na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, konsensus NCCN ws. stosowania interwencji.</p> <p>3. Zalecenie na podstawie jakichkolwiek dowodów naukowych, znaczące różnice w gronie NCCN ws. stosowania interwencji.</p>
ESMO 2017	<p>Pierwsza linia w fazie przewlekłej – imatyn b, nilotynib, dazatynib.</p> <p>Druga linia, w przypadku nietolerancji TKI z pierwszej linii – imatynib, nilotynib, dazatynib, bozutyn b.</p> <p>Druga linia, w przypadku niepowodzenia imatynibu – nilotynib, dazatyn b, bozutynib, ponatyn b.</p> <p>Druga linia, po niepowodzeniu nilotyn bu lub dazatyn bu – nilotynib, dazatynib, bozutyn b, ponatynib.</p> <p>Trzecia linia (niepowodzenie lub nietolerancja TKI w drugiej linii) – dowolny z pozostałych TKI.</p> <p>W przypadku mutacji T315I – ponatynib.</p> <p>Wytyczne wymieniają również wysokie dawki imatynibu lub stosowanie TKI w skojarzeniu (np. z interferonem alfa) w pierwszej linii leczenia.</p> <p>Allo-HSCT do rozważenia na każdym etapie leczenia. W pierwszej linii i w przypadku nietolerancji pierwszego TKI przeprowadzenie allo-HSCT opisano jako „investigation warranted”, w kolejnych liniach jako „consideration in many cases”. Allo-HSCT stanowi jedyną opcję mogącą doprowadzić do wyleczenia w fazie przełomu blastycznego.</p> <p>Siła zaleceń opisana w rekomendacji odnosi się do wyboru pomiędzy TKI lub do zaleceń szczegółowych.</p>

<b>AHS 2017</b>	<p>Pierwsza linia w fazie przewlekłej – imatyn b, dazatynib, nilotynib.</p> <p>Druga linia, niepowodzenie lub nietolerancja imatyn bu – nilotynib, dazatynib. Bozutyn b jest stosowany u pacjentów, u których imatynib, nilotynib lub dazatynib nie są wskazane z uwagi na nietolerancję lub choroby współistniejące.</p> <p>Ponatyn b jest stosowany w przypadku mutacji T315I.</p> <p>Allo-HSCT pozostaje jedyną opcją terapeutyczną mogącą prowadzić do wyleczenia. Pacjent oczekujący allo-HSCT powinien stosować najbardziej efektywne leczenie. Allo-HSCT należy rozważyć u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu drugiego TKI.</p> <p>Pacjenci w fazie akceleracji powinni być leczeni TKI. Należy jak najwcześniej rozważyć allo-HSCT.</p> <p>Pacjenci w fazie przełomu blastycznego powinni być leczeni chemioterapią i TKI. Należy jak najwcześniej rozważyć allo-HSCT.</p> <p>Interferon alfa można stosować u pacjentów nietolerujących TKI, niekwalifikujących się do allo-HSCT lub do badania klinicznego oraz u kobiet chcących zająć w ciążę.</p> <p>Nie określono siły rekomendacji. W opisie podano, że wytyczne opierają się na konsensusie autorów w oparciu o przegląd literatury.</p>
<b>PTOK 2013</b>	<p>W pierwszej linii imatynib, dazatynib lub nilotynib. Dawki zależne od fazy CML. U niektórych chorych w fazie przełomu blastycznego połączenie TKI z chemioterapią jak w AML lub ALL. U chorych w fazie akceleracji i przełomu blastycznego należy rozważyć allo-HSCT.</p> <p>W razie oporności na leczenie pierwszej linii stosuje się nilotynib i dazatynib, a u pacjentów z mutacją T315I ponatyn b. U części chorych z mutacją T315I skuteczność wykazuje omacetaksyna.</p> <p>Nie określono siły rekomendacji.</p>
<b>PALG 2013</b>	<p>W pierwszej linii imatynib, dazatynib lub nilotynib. Leczenie za pomocą hydroksymocznika jest dopuszczalne jedynie przez krótki czas, a także u chorych, u których leczenie TKI nie jest zalecane. Podawanie interferonu alfa jest opcją leczenia dla kobiet w ciąży.</p> <p>W drugiej linii leczenia dazatynib, nilotynib lub bozutynib. Allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I.</p> <p>W trzeciej linii nilotynib, bozutynib lub dazatynib, allo-HSCT.</p> <p>W fazie akceleracji imatyn b, dazatynib i nilotynib, następnie allo-HSCT.</p> <p>W fazie kryzy blastycznej imatynib, dazatyn b, następnie polichemioterapia przewidziana dla ostrych białaczek mieloblastycznych (AML) lub limfoblastycznych (ALL).</p> <p>Nie określono siły rekomendacji.</p>

## 11. Piśmiennictwo

### Rekomendacje kliniczne

<b>AHS 2017</b>	Albert Heath Services, Management of Chronic Myeloid Leukemia, June 2017
<b>ESMO 2017</b>	Hochhaus A., et al: Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017
<b>NCCN 2019</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, August 2018
<b>PALG 2013</b>	Socha T., et al., Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r., Acta Haematologica Polonica, 2013, 345 – 362.
<b>PTOK 2013</b>	Lewandowski K., Przewlekła białaczka szpikowa, [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.

### Pozostałe publikacje

<b>EMA 2018</b>	Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. EMA/780336/2018. 18/10/2018
<b>ChPL Mylotarg</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg (data dostępu: 30.07.2019 r.)
<b>Szczeklik 2018</b>	Hellmann A., VI.F Przewlekła białaczka szpikowa, [w:] Interna Szczeklik ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 1771
<b>EPAR Mylotarg</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.08.2019 r.)

## 12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Search (((((((((((((Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase [Title/Abstract]) OR Blast Crisis [Title/Abstract]) OR Chronic Granulocytic Leukemia\$ [Title/Abstract]) OR Chronic Myeloid Leukemia\$ [Title/Abstract]) OR Myelogenous Leukemias, Chronic [Title/Abstract]) OR Chronic Myelocytic Leukemia [Title/Abstract]) OR Myelocytic Leukemia, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myeloid, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myelogenous, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myelocytic, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Granulocytic, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Chronic Myeloid [Title/Abstract]) OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh])))) AND ((((((Mylotarg) OR gemtuzumab-ozogamicin) OR gemtuzumab ozogamicin) OR CMA-676) OR CMA 676)) OR gemtuzumab ozogamicin [Supplementary Concept])	39
#6	Search ((((((Mylotarg) OR gemtuzumab-ozogamicin) OR gemtuzumab ozogamicin) OR CMA-676) OR CMA 676)) OR gemtuzumab ozogamicin [Supplementary Concept]	731
#5	Search (((((Mylotarg) OR gemtuzumab-ozogamicin) OR gemtuzumab ozogamicin) OR CMA-676) OR CMA 676)	731
#4	Search gemtuzumab ozogamicin [Supplementary Concept]	480
#3	Search (((((((((((((Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase [Title/Abstract]) OR Blast Crisis [Title/Abstract]) OR Chronic Granulocytic Leukemia\$ [Title/Abstract]) OR Chronic Myeloid Leukemia\$ [Title/Abstract]) OR Myelogenous Leukemias, Chronic [Title/Abstract]) OR Chronic Myelocytic Leukemia [Title/Abstract]) OR Myelocytic Leukemia, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myeloid, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myelogenous, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Myelocytic, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Granulocytic, Chronic [Title/Abstract]) OR Leukemia, Chronic Myeloid [Title/Abstract]) OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]))))	35266
#2	Search "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]	19153
#1	Search chronic myeloid leukemia [Title/Abstract]	12144

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp chronic myeloid leukemia/	35907
2	chronic myeloid leukemia.ab,kw,ti.	16736
3	1 or 2	37677
4	exp gemtuzumab ozogamicin/	3168
5	gemtuzumab ozogamicin.ab,kw,ti.	925
6	Mylotarg.ab,kw,ti.	216
7	CMA 676.ab,kw,ti.	33
8	4 or 5 or 6 or 7	3303
9	3 and 8	265

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 30.07.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(gemtuzumab ozogamycin):ti,ab,kw	5
#2	(„gemtuzumab-ozogamicin“):ti,ab,kw	151
#3	(CMA 676):ti,ab,kw	2
#4	(Mylotarg):ti,ab,kw	35
#5	#1 or #2 or #3 or #4	156
#6	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	445
#7	(Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase):ti,ab,kw	636
#8	(Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase):ti,ab,kw	169
#9	(Blast Crisis):ti,ab,kw	201
#10	(chronic myeloid leukemia):ti,ab,kw	1688
#11	(Chronic Granulocytic Leukemia):ti,ab,kw	91
#12	(Leukemias, Chronic Myeloid):ti,ab,kw	51
#13	(Leukemia, Chronic Myelogenous):ti,ab,kw	654
#14	(Leukemias, Chronic Myelocytic):ti,ab,kw	3
#15	(Leukemia, Chronic Myelocytic):ti,ab,kw	33
#16	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	1991
#17	#5 and #16	3