



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

**Bosulif (bosutynib)**

**we wskazaniu:**

ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0)  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.64.2019

Data ukończenia: 21 sierpnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniami Pfizer Limited 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.

**Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Limited

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna ( <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i> )
<b>ALL Ph+</b>	ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia ( <i>Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i> )
<b>AP</b>	faza akceleracji
<b>BP</b>	faza blastyczna
<b>CCyR</b>	pełna odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHR</b>	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete haematologic response)
<b>CML</b>	przewlekła białaczka szpikowa ( <i>Chronic Myeloid Leukemia</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<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 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MCyR</b>	główna odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response)
<b>MiCyR</b>	mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (ang. minor cytogenetic response)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>OHR</b>	ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. overall haematologic response)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 r., poz.1373)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2. Podsumowanie .....	6
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	8
4. Problem decyzyjny .....	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana .....	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....	12
6. Analiza kliniczna .....	14
6.1. Opis metodyki przeglądu.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	19
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	21
9. Konkurencyjność cenowa .....	22
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	24
12. Piśmiennictwo .....	28
13. Załączniki.....	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

02-08-2019, PLD.46434.4077.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Bosulif (bosutynib), tabletki powlekane à 100 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach 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 cyklach 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:

██████ PLN netto (koszt jednego opakowania)

██████ PLN netto (koszt wnioskowanej terapii)

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Bosulif nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

### Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej.

Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii).

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 badanie kliniczne (NCT00261846) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) i ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji prezentującej dane długoterminowe (4 letnia obserwacja pacjentów, publikacja Gambacorti-Passerini 2015).

Badanie NCT00261846 to jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II. W badaniu wzięło udział 570 pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę, w tym pacjenci z CML w fazie przewlekłej (CP) poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko jednego TKI (imatynibu), pacjenci z CML w fazie przewlekłej poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (dazatynibem i (lub) nilotynibem), pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem) oraz **pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) - 24 pacjentów.**

Odsetek pacjentów z ALL uzyskujących ogólną odpowiedź hematologiczną (OHR) w 48 tygodniu wyniósł 5% (1 pacjent), natomiast po 4 latach odsetek uzyskujących lub utrzymujących OHR wyniósł 9% (2 pacjentów). Główna odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po 4 latach obserwacji wyniosła 20% (4 pacjentów).

Wśród 24 pacjentów z ALL Ph+ leczonych bosutynibem, 22 (92%) zmarło w okresie obserwacji, w tym 8 pacjentów w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Mediana OS (95% CI) wyniosła 3,6 (1,3–7,6) miesięcy; Prawdopodobieństwo OS (95% CI) po 4 latach wyniosła 8,3% (1% –23%).

### Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL Bosulif najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego zgłoszonymi przez  $\geq 20\%$  pacjentów były: biegunka, nudności, małopłytkowość, ból brzucha, wymioty, wysypka, niedokrwistość, gorączka, zmęczenie i zwiększenie aktywności ALAT.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Bosulif. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

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

Do wyliczenia wpływu refundacji bosutynibu w leczeniu ALL Ph+ na budżet płatnika wykorzystano dane z analizy weryfikacyjnej OT.4351.21.2016. W AWA populację docelową, tj. *dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I*, oszacowano w wariancie podstawowym na **16 pacjentów**.

Powyższe oszacowanie potwierdza opinia eksperta klinicznego (Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii), w której ekspert określa szacunkową liczbę chorych na 10-15 rocznie.

Przy uwzględnieniu wartości netto przedstawionej w zleceniu MZ, tj. ██████████ zł (koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta) oraz wielkości populacji oszacowanej na 16 pacjentów – wydatki płatnika wyniosą ██████████.

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Technologia alternatywna wskazana przez eksperta klinicznego oraz także wymieniona w wytycznych to **inotuzumab**. Koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta wynosi, w przypadku bosutynibu (produkt leczniczy Bosulif): ██████████, natomiast w przypadku inotuzumabu (Besponsa): ██████████.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dn. 01.08.2019 r., znak PLD.46434.4077.2019.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Bosulif (bosutynib), tabletki powlekane à 100 mg) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Bosulif nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu MZ pacjent, któremu ma być podany bosutynib otrzymywał: „(dotychczasowe leczenie:) PALG ALL6 PH+ <55 lat; konsolidacja: MTX+Vp+DXM, reindukcja: VCR+DNR; VCR+DNR+prednizon + ponatynib; stosowane TKI: dazatynib, nilotynib, ponatynib”.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

##### *C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna*

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

##### *ALL Ph+*

Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

*Źródła: PTOK 2013, Hołowiecki 2011, Krzakowski 2013, Szczeklik 2013*

U około 20% dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, acute lymphoblastic leukemia) stwierdza się obecność translokacji (9;22)(q34;q11.2), zwanej chromosomem Filadelfia (Ph, Philadelphia), której odpowiada fuzja genowa BCR-ABL1. Częstość ta zwiększa się po 60. roku życia, osiągając 35-54%.

#### Epidemiologia

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%).

Częstość występowania podtypu ALL Ph(+) zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph(+) na terenie Polski są niedostępne. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 na terenie Polski roku wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczki limfoblastyczne (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Zgodnie z danymi Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych powstałemu z inicjatywy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w 2003 roku, w latach 2004-2006 zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki.

*Źródło: PTOK 2013, Giebel 2011, Krajowy Rejestr Nowotworów, Seferyńska 2007*

## 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, bladości powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

### Objawy kliniczne

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

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rządziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych.

Źródło: PTOK 2013, Hołowicki 2011, Szczekliki 2013, Krzakowski 2013

## Rokowanie

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission).

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego BCR-ABL1. Według PTOK 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(–) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Źródło: PTOK 2013, Giebel 2011

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Bosulif, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bosulif, tabletki powlekane à 100 mg
Kod ATC	L01XE14
Substancja czynna	bosutynib
Droga podania	podanie doustne
Wnioskowane wskazanie (na podstawie zlecenia MZ)*	ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0)
Dawkowanie (na podstawie zlecenia MZ)	5 tabletek na dobę
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia (na podstawie zlecenia MZ)	3 miesiące
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/818/001**
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy BCR-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck. Bosutynib wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. platelet-derived growth factor) oraz c-Kit.

\* Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Bosulif nie obejmują leczenia ALL Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

\*\* Bosulif, tabletki powlekane à 100 mg, 28 tabletek powlekanych

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Bosulif]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26.03.2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. chronic myelogenous leukaemia) z chromosomem Philadelphia (CML Ph+) w fazie przewlekłej (CP, ang. chronic phase),</li> <li>• CML Ph+ w fazie przewlekłej (CP), fazie akceleracji (AP, ang. accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (BP, ang. blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi</li> </ul>
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Bosulif, EMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Bosulif. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bosulif>

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

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii).

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego**

Skutki następstw młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	

*Uzasadnienie eksperta:*

*„Następstwem klinicznie aktywnej białaczki limfoblastycznej jest zgon chorego. Wcześniej, przy utrzymywaniu się objawów klinicznych chory jest niezdolny do samodzielnej egzystencji.”*

**Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego**

Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
<b>Rokowania pacjentów</b>
„Rokowania co do uzyskania pierwszej remisji są dobre – całkowitą remisję uzyskuje ok. 90% pacjentów, a 5 letnie przeżycia po zastosowaniu inhibitorów kinazy i alloprzeszczepienia szpiku wahają się od ok. 38% do 86%.”
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>
„Najbardziej dotkliwe są objawy związane z wyparciem prawidłowego szpiku przez komórki nowotworowe (infekcje, skaza małopłytkowa), konieczność przetoczeń preparatów krwiopochodnych, długotrwałe hospitalizacje, zajęcia narządowe w tym białaczka centralnego układu nerwowego.”

**Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

*Uzasadnienie eksperta:*

*„Uzyskanie remisji hematologicznej pozwala na poprawę stanu klinicznego chorego i zapobiega wystąpieniu przedwczesnego zgonu.”*

**Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)**

Ekspert/uzyskany stan		Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
<b>Zdolność poruszania się</b>	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
<b>Samoopieka</b>	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
<b>Zwykłe czynności</b>	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
<b>Ból / dyskomfort</b>	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
<b>Niepokój / przygnębienie</b>	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosutynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+ dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7 sierpnia 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba. Przegląd abstraktów został przeprowadzony przez 2 analityków.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Bosutynib	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 ty ko metodyki).</li> </ul>

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 badanie kliniczne (NCT00261846<sup>2</sup>) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) i ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji prezentującej dane długoterminowe (4 letnia obserwacja pacjentów, publikacja Gambacorti-Passerini 2015).

Badanie NCT00261846 to jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy I/II. W badaniu wzięło udział 570 pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę, w tym pacjenci z CML w fazie przewlekłej (C poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko jednego TKI (imatynibu), pacjenci z CML w fazie przewlekłej poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (dazatynibem i (lub) nilotynibem), pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem), **oraz pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (ALL Ph+) - 24 pacjentów.**

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu była częstość występowania głównej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. MCyR, *major cytogenetic response*) w tygodniu 24. u pacjentów z CML w fazie przewlekłej oporną na imatynib poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR u pacjentów z CML w fazie przewlekłej poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do punktów końcowych dotyczących pacjentów leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR. Punktami końcowymi dotyczącymi pacjentów cierpiących na CML w fazie akceleracji w fazie przełomu blastycznego leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI (imatynibem) były: skumulowana ogólna

<sup>2</sup> ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00261846>



odpowiedź hematologiczna (ang. OHR, *overall haematologic response*) oraz czas do wystąpienia i czas trwania OHR. Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: transformacja do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie dla wszystkich kohort.

Tabela 8. Charakterystyka badania Cortes 2011

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania pierwotne</b>			
<p><b>Cortes 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (58 ośrodków w 27 krajach), otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> n/d</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Faza przewlekła (CP) - II rzut: 24,2 mies (mediana); ≥ 24 mies; do 5 lat III rzut: 28,5 mies; ≥ 36 mies.</p> <p>Faza akceleracji (AP) i blastyczna (BP): ≥ 4 lata</p> <p><b>Interwencja:</b> bosutynib 500 mg/d</p> <p>Mediana (zakres) czasu leczenia bosutynibem dla AP CML, BP CML i ALL wynosił 10,2 (0,1–88,6), 2,8 (0,03–55,9) i 0,97 (0,3–89,2) miesięcy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat;</li> <li>rozpoznana cytogenetycznie a bo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szp kowej lub <b>Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej</b>;</li> <li>oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu;</li> <li>stan sprawności 0-1 w skali ECOG dla pacjentów w przewlekłej fazie choroby;</li> <li>brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu;</li> <li>co najmniej 3 mies. po allogenicznnej transplantacji komórek macierzystych;</li> <li>poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem łysienia);</li> <li>prawidłowa czynność szp ku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą MCL i opornością na leczenie imatynibem (ANC &gt; 1000 x 10<sup>9</sup>/l, płytki krwi ≥ 100 000 x 10<sup>9</sup>/l i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni);</li> <li>prawidłowa czynność wątroby (AspAT/AIAT ≤ 2,5 x GGN lub ≤ 5 x GGN, jeśli wyn ka to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita ≤ 1,5 x GGN);</li> <li>prawidłowa czynność nerek (kreatynina ≤ 1,5 x GGN);</li> <li>odstęp QTc &lt; 470 ms podczas badań przesiewowych;</li> <li>gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki;</li> <li>udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje, INR ≤ 3.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MCL bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL;</li> <li>jawna białaczka oponowa (brak zajęcia OUN przez &lt; 2 miesiące);</li> <li>tylko choroba pozaszpikowa;</li> <li>GVHD (do I fazy badania kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania);</li> <li>udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/Abl (tylko I faza badania)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek MCyR w 24 tyg. u pacjentów w przewlekłej fazie CML niestosujących przed badaniem innych TKI niż IM;</li> <li>odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48. tyg. u pacjentów w fazie akceleracji CML;</li> <li>odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48 tyg. u pacjentów w fazie blastycznej CML</li> </ul> <p><b>Pozostałe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek odpowiedzi cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych – analiza odpowiedzi molekularnych u wszystkich pacjentów z wyjątkiem tych, u których nie badano odpowiedzi molekularnej (Chiny, Indie, Rosja i RPA);</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi;</li> <li>czas trwania odpowiedzi;</li> <li>odpowiedzi w zależności od typu mutacji BCR-ABL</li> <li>czas do progresji choroby lub zgonu</li> <li>OS;</li> <li>bezpieczeństwo/tolerancja.</li> </ul>

		570 pacjentów z CML 288 pacjentów w fazie przewlekłej CML w II linii 24 pacjentów z ALL	
--	--	---	--

### 6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wśród 24 pacjentów z ALL Ph+, 15 pacjentów było po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem, 9 pacjentów było po niepowodzeniu 2 lub 3 leków z grupy TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib).

#### Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z ALL uzyskujących ogólną odpowiedź hematologiczną (OHR) w 48 tygodniu wyniósł 5% (1 pacjent), natomiast po 4 latach odsetek uzyskujących lub utrzymujących OHR wyniósł 9% (2 pacjentów). Główna odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po 4 latach obserwacji wyniosła 20% (4 pacjentów).

**Tabela 9. Odpowiedź na leczenie bosutynibem u pacjentów z białaczką Ph+ (w tym pacjenci z ALL)**

Odpowiedź na leczenie, n (%)	AP CML (n = 79)	BP CML (n = 64)	ALL (n = 24)
<b>Odpowiedź hematologiczna w 48 tygodniu <sup>a</sup></b>			
Oceniani pacjenci <sup>b</sup>	72	60	22
OHR [95% CI]	41 (57%) [45–69]	17 (28%) [18–41]	1 (5%) [<1–23]
<b>Skumulowana odpowiedź hematologiczna po 4 latach</b>			
Oceniani pacjenci <sup>b</sup>	72	60	22
OHR [95% CI]	41 (57%) [45%–69%]	17 (28%) [18%–41%]	2 (9%) [1%–29%]
MHR	34 (47)	11 (18)	2 (9)
CHR	24 (33)	10 (17)	2 (9)
OHR	29 (46)	10 (18)	1 (5)
<b>Skumulowana odpowiedź hematologiczna po 4 latach</b>			
Oceniani pacjenci <sup>a</sup>	72	20	20
MiCyR	3 (4)	0	0
MCyR [95% CI]	29 (40%) [29%–53%]	4 (20%) [6%–44%]	4 (20%) [6%-44%]
CCyR	22 (31)	4 (20)	9,0 [4,0 – 12,0]

<sup>a</sup> Aby zostać uznanym za odpowiadającego, pacjent musi poprawić swoją ocenę wyjściową lub utrzymać swoją wyjściową odpowiedź.

<sup>b</sup> Do ocenianych pacjentów zaliczono tych, którzy otrzymali 1 dawkę bosutynibu i mieli prawidłowy wyjściowy pomiar hematologiczny/cytogenetyczny.

**ALL** - ostra białaczka limfoblastyczna; **AP** - faza akceleracji; **BP** - faza blastyczna; **CML** - przewlekła białaczka szpikowa; **OHR** - ogólna odpowiedź hematologiczna; **CHR** - całkowita odpowiedź hematologiczna; **MiCyR** - mniejsza odpowiedź cytogenetyczna; **MCyR** - główna odpowiedź cytogenetyczna; **CCyR** - pełna odpowiedź cytogenetyczna

#### Przyczyny dyskontynuacji leczenia

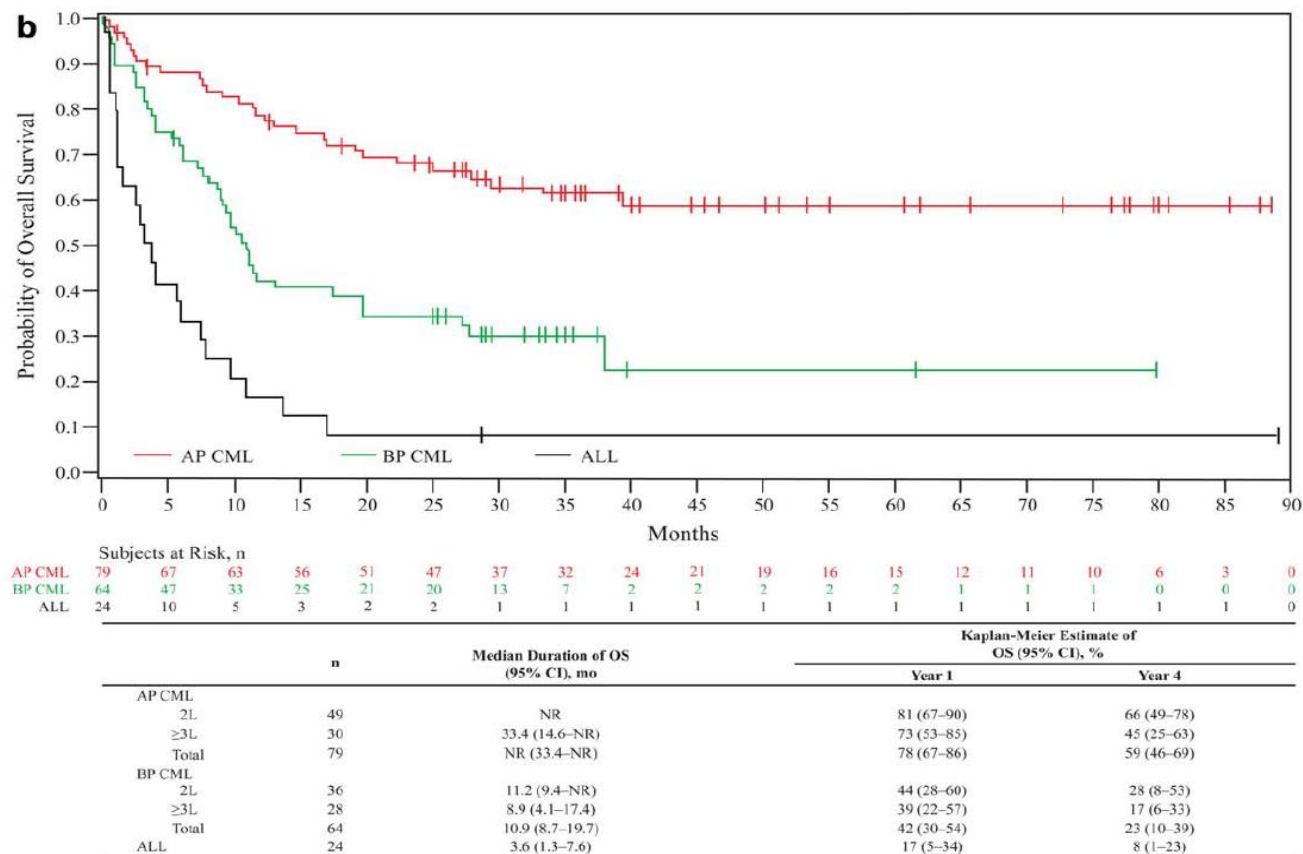
**Tabela 10. Przyczyny przerwania leczenia**

Przyczyny dyskontynuacji leczenia	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	(n = 24)	(n = 1)	(n = 1)	(n = 1)
<b>Pacjenci z ALL</b>				
Wszystkie przyczyny	23 (96)	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	3 (13)	0	0	0
Progresja choroby	10 (42)	0	0	0
Śmierć	2 (8)	0	0	0
Pogorszenie objawów	3 (13)	0	0	0
Niezadowolająca odpowiedź	5 (21)	0	0	0



### Przeżycie całkowite

Wśród 24 pacjentów z ALL Ph+ leczonych bosutynibem, 22 (92%) zmarło w okresie obserwacji, w tym 8 pacjentów w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Mediana OS (95% CI) wyniosła 3,6 (1,3–7,6) miesięcy; Prawdopodobieństwo OS (95% CI) po 4 latach wyniosła 8,3% (1%–23%).



Rysunek 1. Szacowane przeżycie całkowite u pacjentów stosujących bosutynib

ALL - ostra białaczka limfoblastyczna; AP - faza akceleracji; BP - faza blastyczna; CML - przewlekła białaczka szpikowa

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 11. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE)

Zdarzenia niepożądane n (%)	Pacjenci ALL (n=24)		Populacja ogólna w badaniu (n=167)	
	Wszystkie stopnie	Stopnie 3/4	Wszystkie stopnie	Stopnie 3/4
<b>Niehematologiczne TEAE występujące u 10% pacjentów</b>				
Biegunka	15 (63)	1 (4)	123 (74)	7 (4)
Nudności	12 (50)	0	80 (48)	3 (2)
Wymioty	11 (46)	1 (4)	73 (44)	6 (4)
Gorączka	11 (46)	1 (4)	64 (38)	4 (2)
Wysypka	4 (17)	1 (4)	51 (31)	6 (4)
Ból brzucha	3 (13)	0	36 (22)	5 (3)
Zmęczenie	5 (21)	0	34 (20)	7 (4)
Ból głowy	6 (25)	1 (4)	31 (19)	7 (4)
Kaszel	1 (4)	0	33 (20)	0
Duszność	4 (17)	0	31 (19)	9 (5)
Zaparcie	4 (17)	0	27 (16)	1 (1)
Ból stawów	3 (13)	1 (4)	23 (14)	1 (1)

Zapalenie płuc	3 (13)	3 (13)	22 (13)	17 (10)
Zawroty głowy	2 (8)	0	21 (13)	1 (1)
Zmniejszony apetyt	1 (4)	0	20 (12)	0
Astenia	5 (21)	0	19 (11)	1 (1)
Ból kończyn	3 (13)	0	18 (11)	1 (1)
Podwyższony ALT	2 (8)	0	18 (11)	7 (4)
Podwyższony poziom AST	1 (4)	1 (4)	17 (10)	5 (3)
Ból brzucha	0	0	17 (10)	3 (2)
Ból pleców	4 (17)	1 (4)	16 (10)	3 (2)
Bezsenna	2 (8)	0	15 (9)	0
Wysięk opłucnowy	2 (8)	1 (4)	15 (9)	7 (4)
Obrzęk obwodowy	4 (17)	0	15 (9)	1 (1)
Ból w klatce piersiowej	2 (8)	0	14 (8)	2 (1)
Ból jamy ustnej i gardła	2 (8)	0	13 (8)	0
Niepokój	0	0	11 (7)	0
Ból kości	3 (13)	1 (4)	11 (7)	3 (2)
Niestrawność	1 (4)	0	11 (7)	0
Zakażenia górnych dróg	0	0	10 (6)	0
Obrzęk	3 (13)	0	10 (6)	0
Dreszcze	4 (17)	1 (4)	9 (5)	1 (1)
Wybroczyny	3 (13)	0	7 (4)	0
Krwiak	3 (13)	0	4 (2)	0
<b>Hematologiczne TEAE występujące u 10%</b>				
Trombocytopenia	9 (38)	8 (33)	75 (45)	66 (40)
Anemia	10 (42)	4 (17)	65 (39)	43 (26)
Neutropenia	5 (21)	4 (17)	37 (22)	34 (20)
Leukopenia	3 (13)	3 (13)	25 (15)	20 (12)
Leukocytoza	4 (17)	2 (8)	15 (9)	7 (4)
Gorączka neutropeniczna	4 (17)	4 (17)	8 (5)	7 (4)

## 7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

### Na podstawie ChPL Bosulif

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stosowania bosutyribu. Poniższy wykaz powstał na podstawie oceny danych dotyczących działań niepożądanych uzyskanych od 1272 pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką CML w fazie przewlekłej lub pacjentów z CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie lub jego nietolerancję lub pacjentów z ALL Ph+, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę bosutyribu stosowanego w monoterapii.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem bosutyribu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych (w tym zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie nosogardzieli
	Często	Zapalenie płuc (w tym nietypowe zapalenie płuc), grypa, zapalenie oskrzeli
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi), neutropenia (w tym zmniejszenie liczby neutrofilów), niedokrwistość (w tym zmniejszenie stężenia hemoglobiny)
	Często	Leukopenia (w tym zmniejszenie liczby krwinek białych)
	Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie
	Często	Odwodnienie, hiperkaliemia, hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Płyn w jamie osierdzia, wydłużenie odstępu QTc w EKG (w tym zespół wydłużonego QTc)
	Niezbyt często	Zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze (w tym podwyższone ciśnienie tętnicze, zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego, nadciśnienie samoistne, przełom nadciśnieniowy)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność, kaszel
	Często	Płyn w jamie opłucnej
	Niezbyt często	Nadciśnienie płucne, niewydolność oddechowa, ostry obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, bolesność uciskowa brzucha, ból żołądka i jelit)
	Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu, krwawienie z żołądka, krwawienie z jelit, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z odbytnicy)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej

	Często	Objawy hepatotoksyczności (w tym zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby), nieprawidłowa czynność wątroby (w tym nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, zwiększona aktywność aminotransferaz), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (w tym hiperbilirubinemia), zwiększona aktywność gammaglutamylotranspeptydazy
	Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby (w tym polekowe uszkodzenie wątroby)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Wysypka (w tym wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem)
	Często	Pokrzywka, trądzik, świąd
	Niezbyt często	Złuszczająca się wysypka, osutki polekowe
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Bóle stawów, bóle pleców
	Często	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Gorączka, astenia, obrzęk (w tym obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęki obwodowe), zmęczenie (w tym złe samopoczucie)
	Często	Ból w klatce piersiowej (w tym dyskomfort w klatce piersiowej), ból
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększona aktywność lipazy (w tym hiperlipazemia)
	Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi

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

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Bosulif. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Zgodnie z opinią dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii): *„uzyskanie remisji klinicznej choroby niesie korzyść zdrowotną dla chorego. Terapia nie stwarza dodatkowego ryzyka. Zastosowanie bosutinibu jest terapią zalecaną w międzynarodowych standardach leczenia przypadków nawrotowych/opornych.”*

## 9. Konkurencyjność cenowa

### Technologia alternatywna

Technologia alternatywna wskazana przez eksperta klinicznego oraz także wymieniona w wytycznych to **inotuzumab** (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania). Agencja oceniała w 2019 r. zasadność finansowania inotuzumabu w leczeniu ALL w 2019 r. w ramach RDTL oraz art. 35 (AWA)<sup>3</sup>. Inotuzumab nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kosztów stosowania bosutinibu i inotuzumabu.

Tabela 13. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i opcjonalnej

Dane		Bosulif (bosutinib)	Besponsa (inotuzumab)
Dane kosztowe	Koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta	██████████	██████████
Źródło danych		Zlecenie MZ (OT.422.64.2019)	Zlecenie MZ (OT.422.6.2019)

<sup>3</sup> Pozytywna opinia Prezesa AOTMiT z 15 lutego 2019 r. (RDTL). Zlecenie BIP: 12/2019:  
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5869-12-2019-zlc>

Pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny) opinia Prezesa AOTMiT z 6 sierpnia 2019 r. (AWA). Zlecenie BIP 101/2019:  
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6061-101-2019-zlc>

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

### Aktualny stan finansowania produktu Bosulif

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. produkt leczniczy Bosulif jest refundowany w ramach wskazania / programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)” (Załącznik B.14 Obwieszczenia MZ).

### Informacje na temat finansowania produktu Bosulif w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+ (ICD-10: C91.0)

Zlecenie MZ obejmuje finansowanie 16 opakowań produktu Bosulif, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. Dawkowanie ze Zlecenia MZ (zgodne z ChPL Bosulif) zakłada przyjmowanie przez pacjenta 5 tabletek na dobę (500 mg na dobę).

Do wyliczenia wpływu refundacji bosutynibu w leczeniu ALL Ph+ na budżet płatnika wykorzystano dane z analizy weryfikacyjnej OT.4351.21.2016 – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. W AWA populację docelową, tj. dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I, oszacowano w wariancie podstawowym na **16 pacjentów**.

Powyższe oszacowanie potwierdza opinia eksperta klinicznego (Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii), w której ekspert określa szacunkową liczbę chorych na 10-15 rocznie.

Wartość netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu MZ wynosi [REDAKTOWANE] za opakowanie zawierające 28 tabletek. Natomiast urzędowa cena zbytu dla tego opakowania widniejąca na aktualnym Obwieszczeniu MZ wynosi 2 671,35 zł.

**Tabela 14. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Bosulif oraz szacowane wydatki.**

Dane kosztowe	Szacowane wydatki (populacja: 16 pacjentów)
[REDAKTOWANE] (3 miesiące terapii dla 1 pacjenta)	[REDAKTOWANE] (3 miesiące terapii dla 16 pacjentów)

\* koszt 16 opakowań

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu ALL, w dniu 19.08.2019 r., przeszukano następujące strony internetowe:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne:

- NCCN z 2019 r. dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (NCCN 2019);
- PTOK z 2013 r. dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych (PTOK 2013).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne										
PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	<p><u>Leczenie ALL Ph+</u></p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania bosutynibu we wnioskowanej populacji. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii imatynibem i dazatynibem.</p> </div>										
NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network)	<p><u>Leczenie nawrotowej lub opornej ALL Ph+</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dazatynib</li> <li>• Imatynib</li> <li>• Ponatynib</li> <li>• Nilotynib</li> <li>• <b>Bosutynib</b></li> <li>• Blinatumomab – w przypadku B-ALL i nietolerancji/oporności na TKI</li> <li>• Inotuzumab – w przypadku B-ALL i nietolerancji/oporności na TKI</li> <li>• Tisagenlecleucel – w przypadku B-ALL i pacjentów w wieku &lt;26 r.ż. i opornej choroby lub ≥2 nawrotów choroby i niepowodzenia dwóch TKI</li> <li>• Schemat MOpAD: metotreksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon; z rytuksymabem w przypadku białaczki CD20-pozytywnej i TKI.</li> </ul> <p><u>Opcje leczenia w oparciu o profil mutacji BCR-ABL1</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mutacja</th> <th>Zalecenie dotyczące leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y253H, E255K/V, lub F359V/C/I</td> <td>Dazatynib</td> </tr> <tr> <td>F317L/V/I/C, T315A, lub V299L</td> <td>Nilotyn b</td> </tr> <tr> <td><b>E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, lub Y253H</b></td> <td><b>Bosutynib</b></td> </tr> <tr> <td>T315I</td> <td>Ponatynib</td> </tr> </tbody> </table>	Mutacja	Zalecenie dotyczące leczenia	Y253H, E255K/V, lub F359V/C/I	Dazatynib	F317L/V/I/C, T315A, lub V299L	Nilotyn b	<b>E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, lub Y253H</b>	<b>Bosutynib</b>	T315I	Ponatynib
Mutacja	Zalecenie dotyczące leczenia										
Y253H, E255K/V, lub F359V/C/I	Dazatynib										
F317L/V/I/C, T315A, lub V299L	Nilotyn b										
<b>E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, lub Y253H</b>	<b>Bosutynib</b>										
T315I	Ponatynib										

**B-ALL** - ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia); **TKI** – inhibitory tyrozynowej kinazy (m.in. dazatyn b, imatynib, nilotynib, ponatynib)

Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu MZ pacjent, któremu ma być podany bosutynib:

- otrzymywał: „dotychczasowe leczenie: PALG ALL6 PH+ <55 lat; konsolidacja: MTX+Vp+DXM, reindukcja: VCR+DNR; VCR+DNR+prednizon + ponatynib; stosowane TKI: dazatynib, nilotynib, ponatynib”;
- posiada „mutacje **F317L** oraz **E255K**; III wznowa”.



## Wybór technologii alternatywnej

Tabela 16. Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

Technologia	Argumenty za wyborem jako technologii alternatywnej	Argumenty przeciw wyborowi jako technologii alternatywnej w ramach RDTL
<b>Dazatynib</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Wskazanie rejestracyjne ALL - Technologia rekomendowana u pacjentów z mutacją E255K	- Technologia refundowana w ramach programu lekowego - Pacjent już wykorzystał tę opcję leczenia
<b>Imatynib</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Wskazanie rejestracyjne ALL Ph+	- Technologia refundowana w ramach chemioterapii - Technologia stosowana najczęściej na początku leczenia
<b>Ponatynib</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Wskazanie rejestracyjne ALL Ph+	- Pacjent już wykorzystał tę opcję leczenia
<b>Nilotynib</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Technologia rekomendowana u pacjentów z mutacją F317L	- Brak wskazania rejestracyjnego ALL - Pacjent już wykorzystał tę opcję leczenia
<b>Blinatumomab</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Wskazanie rejestracyjne ALL Ph-	- Technologia refundowana w ramach programu lekowego
<b>Inotuzumab</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Wskazanie rejestracyjne ALL Ph+	- Technologia opcjonalna
<b>Tisagenlecleucel</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych - Wskazanie rejestracyjne ALL	- Brak informacji na temat wieku pacjenta i ilości nawrotów choroby (kryteria leczenia zgodnie z ChPL Kymriah)
<b>Schemat MOPAD</b>	- Technologia wymieniana w rekomendacjach klinicznych	- Pacjent już wykorzystał tę opcję leczenia

### Podsumowanie

Bosutynib jest substancją rekomendowaną w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2019) jako opcja w leczeniu pacjentów z ALL Ph+. Zgodnie z przedstawionymi w wytycznych opcjami leczenia w oparciu o profil mutacji BCR-ABL1 – bosutynib jest rekomendowany do stosowania przede wszystkim u pacjentów z mutacjami: E255K, F317L, F359V, T315A lub Y253H – z czego u pacjenta wskazanego w zleceniu MZ potwierdzono dwie z tych mutacji (F317L oraz E255K).

Jako technologię alternatywną można przyjąć podanie inotuzumabu, który jest rekomendowany w wytycznych klinicznych, posiada wskazanie rejestracyjne ALL Ph+ oraz uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa AOTMiT w trakcie oceny w Agencji w 2019 r. <sup>4</sup> (ocena wskazania ALL w ramach RDTL a następnie w ramach art. 35).

### Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

- **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania inotuzumabu na podstawie ChPL Besponsa**

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani 1 lub 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Besponsa u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z ekspresją antygenu CD22 badano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy, w którym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt Besponsa (N = 164 [164 otrzymało leczenie]) lub chemioterapię wybraną przez badacza (N = 162 [143 otrzymało leczenie]), w szczególności fludarabinę w skojarzeniu z cytarabiną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii

<sup>4</sup> Besponsa (inotuzumab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w ramach RDTL.

Zlecenie BIP: 12/2019: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5869-12-2019-zlc>

Besponsa (inotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.

Zlecenie BIP 101/2019: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6061-101-2019-zlc>

granulocytów (FLAG) (N = 102 [93 otrzymało leczenie]), mitoksantron/cytarabinę (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 otrzymało leczenie]) lub duże dawki cytarabiny (HIDAC) (N = 22 [17 otrzymało leczenie]).

Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, bez chromosomu Philadelphia (Ph-) lub z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były CR lub CRi oceniane przez niezależną, nieświadomą szczegółów badania komisję orzekającą o osiągnięciu punktów końcowych (EAC, ang.

Endpoint Adjudication Committee) oraz ogólne przeżycie (OS, ang. overall survival).

Drugorzędnymi punktami końcowymi było niestwierdzenie (wykluczenie) minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. minimal residual disease), czas trwania remisji (DoR, ang. duration of remission), odsetek HSCT oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival). Zasadniczą analizę CR lub CRi oraz wykluczenia MRD przeprowadzono u pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji, natomiast analizę OS, PFS, DoR i odsetka HSCT przeprowadzono u wszystkich 326 pacjentów poddanych randomizacji.

Wśród wszystkich 326 pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT) 215 (66%) pacjentów otrzymało 1 wcześniejszą terapię i 108 (33%) pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze terapie z powodu ALL. Mediana wieku wynosiła 47 lat (zakres: 18-79 lat); 55 (17%) pacjentów zostało poddanych HSCT przed przyjęciem produktu Bespona lub chemioterapii wybranej przez badacza. Obie badane grupy były zasadniczo zrównoważone od początku pod względem parametrów demograficznych i charakterystyki choroby. Łącznie u 276 (85%) pacjentów występowała ALL Ph-. Spośród 49 (15%) pacjentów z ALL Ph+, 4 pacjentów nie otrzymało wcześniej TKI, 28 pacjentów otrzymało wcześniej 1 TKI i 17 pacjentów otrzymało wcześniej 2 TKI. Najczęściej stosowanym TKI był dazatynib (42 pacjentów), a następnie imatynib (24 pacjentów).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności leczenia uzyskane w tym badaniu.

**Tabela 17. Wyniki skuteczności leczenia u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii komórek B, którzy zostali poddani 1 lub 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL**

	<b>BESPONSA (N = 109)</b>	<b>HIDAC, FLAG lub MXN/Ara-C (N = 109)</b>
CR /CRi; n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1%–87,7%]	32 (29,4%) [21,0%–38,8%]
2-stronna wartość p < 0,0001		
CR; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%–45,5%]	19 (17,4%) [10,8%–25,9%]
2-stronna wartość p = 0,0022		
CRi; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%–54,8%]	13 (11,9%) [6,5%–19,5%]
2-stronna wartość p < 0,0001		
	<b>BESPONSA (N = 164)</b>	<b>HIDAC, FLAG lub MXN/Ara-C (N = 162)</b>
Mediana OS; miesiące [95% CI]	7,7 [6,0 do 9,2]	6,2 [4,7 do 8,3]
Współczynnik ryzyka [95% CI] = 0,751 [0,588–0,959] 2-stronna wartość p = 0,0210		
Mediana PFS; miesiące [95% CI]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
Współczynnik ryzyka [95% CI] = 0,450 [0,348–0,581] 2-stronna wartość p < 0,0001		

Skróty: ALL = ostra białaczka limfoblastyczna; ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; Ara-C = cytarabina; CI = przedział ufności; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; DoR = czas trwania remisji; EAC = komisja orzekająca o osiągnięciu punktów końcowych; FLAG = fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HIDAC = duże dawki cytarabiny; HSCT = transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych; ITT = pacjenci mający być leczeni; MRD = minimalna choroba resztkowa; MXN = mitoksantron; N/n = liczba pacjentów; OS = ogólne przeżycie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani co najmniej 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu BESPONSA oceniano w jednoramiennym, otwartym, wielośrodkowym badaniu I/II fazy (badanie 2). Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B.

72 pacjentów spośród 93 pacjentów przydzielono do grupy leczonej produktem BESPONSA. Mediana wieku wyniosła 45 lat (zakres: 20-79); 76,4% pacjentów miało  $\geq 2$  terapie ratunkowe; 31,9% było poddanych wcześniej HSCT i 22,2% miało Ph+. Najczęstszym powodem przerwania leczenia były: progresja/ nawrót choroby (30 [41,7%]), choroba oporna na leczenie (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]) oraz działania niepożądane (13 [18,1%]).

Pacjenci zakwalifikowani do fazy II badania musieli otrzymać wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia z powodu ALL, a u pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+ musiało nastąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TKI. Spośród 9 pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+, 1 pacjent otrzymał wcześniej 1 TKI i 1 pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego TKI.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności leczenia uzyskane w tym badaniu.

**Tabela 18. Wyniki skuteczności leczenia u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B, którzy zostali poddani co najmniej 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL**

	<b>BESPONSA (N = 35)</b>
CR/CRi; n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7%–83,2%]
CR; n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6%–46,3%]
CRi; n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9%–57,9%]
Mediana PFS; miesiące [95% CI]	3,7 [2,6 do 4,7]
Mediana OS; miesiące [95% CI]	6,4 [4,5 do 7,9]

Skróty: ALL = ostra białaczka limfoblastyczna; ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; CI = przedział ufności; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; DoR = czas trwania remisji; HSCT = przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MRD = minimalna choroba resztkowa; N/n = liczba pacjentów; OS = przeżycie całkowite; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

## 12. Piśmiennictwo

Analiza kliniczna		
NCT00261846	Gambacorti-Passerini 2015	Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, Matczak E, Bardy-Bouxin N, Shapiro M, Turnbull K, Leip E, Cortes JE. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):755-68.
		Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261846">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261846</a>
Rekomendacje kliniczne		
NCCN 2019	Wytyczne NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019.	
PTOK 2013	Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i choniaki limfoblastyczne Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom 2. Gdańsk 2013.	
Pozostałe publikacje		
PTOK 2013	Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i choniaki limfoblastyczne Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom 2. Gdańsk 2013.	
Hołowiecki 2011	Hołowiecki J. Hematologia kliniczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL	
Krzakowski 2013	Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica	
Szczekliak 2013	Szczekliak A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013	
Krajowy Rejestr Nowotworów	Krajowy Rejestr Nowotworów. <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a>	
Seferyńska 2007	Seferyńska I. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, s. 268-275	
OT.4351.21.2016	Analiza weryfikacyjna. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”. Nr: OT.4351.21.2016. Data ukończenia: 24 lipca 2016 r.	
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.	

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lymphoblastic OR lymphatic OR lymphocytic OR lymphocyte OR lymphoid	923 860
2	leukemia OR leukaemia	317 831
3	#1 AND #2	117 341
4	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	27 418
5	#3 OR #4	117 341
6	bosulif [Title/Abstract]	7
7	bosutinib [Title/Abstract]	398
8	"bosutinib" [Supplementary Concept]	210
9	#6 OR #7 OR #8	459
10	#5 AND #9	33

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(lymphoblastic OR lymphatic OR lymphocytic OR lymphocyte OR lymphoid).ab,kw,ti.	374 944
2	(leukemia OR leukaemia).ab,kw,ti.	270 375
3	#1 AND #2	87 462
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	48 041
5	#3 OR #4	100 583
6	(bosulif).ab,kw,ti.	9
7	(bosutinib).ab,kw,ti.	955
8	exp bosutinib/	2 205
9	#6 OR #7 OR #8	2 278
10	#5 AND #9	340
11	Philadelphia chromosome-positive.ab,kw,ti.	2 768
12	Ph+.ab,kw,ti.	447 732
13	Ph1.ab,kw,ti.	1 991
14	Ph positive.ab,kw,ti.	1 435
15	exp Philadelphia chromosome positive cell/	2 855
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	241
17	#5 AND #9 AND #16	143

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(lymphoblastic OR lymphatic OR lymphocytic OR lymphocyte OR lymphoid).ti.ab,kw	27 892
2	(leukemia OR leukaemia).ti.ab,kw	1 354
3	#1 AND #2	12
4	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1 030
5	#3 OR #4	1 042
6	(bosulif).ti.ab,kw	1 357
7	(bosutinib).ti.ab,kw	1 457
8	#6 OR #7	1 457
9	#5 AND #8	12