



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej
z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu
produktu leczniczego Glivec® (imatynib)**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0381

Warszawa, luty 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]
Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

ABL - gen kodujący białko cytoplazmatyczne i jądrowe z rodziny kinaz tyrozynowych

ALL Ph+ - ang. acute lymphoblastic leukemia Philadelphia positive – ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia

Ara-C – ang. cytosine arabinoside - arabinozyd cytozyny

BCR-ABL - gen kodujący białko wykazujące nieprawidłową, zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej

CEL - ang. chronic eosinophilic leukemia przewlekła białaczka eozynofilowa

CMA – ang. cost minimalisation analysis – analiza minimalizacji kosztów

CNS – ang. central nervous system – centralny układ nerwowy

CR - ang. complete remission - całkowita remisja

CTC- ang. common toxicity criteria - ogólne kryteria toksyczności, standaryzowana skala opisująca działania niepożądane po cytostatykach w stosowanych w chemioterapii.

DDD – ang. defined daily dose - dzienna dawka dobową

DFSP – łac. dermatofibrosarcoma protuberans guzowaty włókniakomięsak skóry

EFS - ang. event-free survival – przeżycie bez wystąpienia zdarzenia definiowane jako: czas od pierwszego dnia terapii do niepowodzenia indukcji, nawrotu, zgonu lub ostatniej wizyty (Yanada 2008)

G-CSF - ang. granulocyte colony-stimulating factor - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GIST - ang. gastrointestinal stromal tumors - nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

GM-CSF - ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

Gy - Grey – miara pochłonięcia energii promieniowania

HES - ang. hypereosinophilic syndrome - zespół hipereozynofilowy

HLA - ang. human leukocyte antigen - antygen zgodności tkankowej

i.th. – ang. intrathecal – dooponowa droga podania leku

i.v. – łac. intra venous – dożylna droga podania leku

ICD-10 - ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

IMAT - imatynib

JGP – jednorodne grupy pacjentów

MDS/MPD - ang. myelodysplastic-myeloproliferative - zespoły mielodysplastyczno/mieloproliferacyjne

MRD - ang. minimal residual disease – choroba resztkowa

MTX - ang. methotrexat - metotreksat

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

OR - ang. odds ratio – iloraz szans

OS - ang. overall survival - przeżycie całkowite

p.o. - łac. per os - doustna droga podania leku

PALG – Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

PCR - ang. polymerase chain reaction - reakcja łańcuchowa polimerazy

PDGFR -ang. platelet-derived growth factor receptor- receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu

PFS - ang. progression-free survival – przeżycie bez progresji definiowane jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia do stwierdzenia nawrotu po stwierdzeniu początkowej odpowiedzi na leczenie lub jako czas do zakończenia leczenia z powodu niesatysfakcjonujących odpowiedzi na terapię, działań niepożądanych lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu (Ottmann 2002)

RFS - ang. relapse-free survival – przeżycie bez nawrotu definiowano jako czas od stwierdzenia CR do nawrotu, zgonu lub do ostatniej wizyty

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989) z późn. zm.

WBC - ang. white blood cell count – liczba leukocytów

WLR – wykaz leków refundowanych

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)	1
1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	13
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	13
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1. Interwencje	14
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	16
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2. Komparatory	17
Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów	17
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	20
3.1. Opinie ekspertów	20
3.2. Opinia Prezesa NFZ	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1. Rekomendacje kliniczne	22
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	23
5. Finansowanie ze środków publicznych	24
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	25
6. Wskazanie dowodów naukowych	26
6.1. Analiza kliniczna	26

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	26
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi.....	28
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	29
I. Charakterystyka metodyki włączonych badań (nowo rozpoznana ALL Ph+)	29
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej.....	30
6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	30
6.1.4.1.1. Informacje z raportu.....	30
6.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje.....	39
6.1.4.2. Bezpieczeństwo.....	39
6.1.4.2.1. Informacje z raportu.....	39
6.1.4.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	41
6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje.....	41
6.2. Analiza ekonomiczna.....	42
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	42
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi.....	45
6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	45
6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	45
6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	45
6.2.5.1. Informacje z raportu.....	45
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	50
6.3.1. Metodologia oceny.....	50
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	53
6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	53
6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	53
6.3.4.1. Informacje z raportu.....	53
6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM.....	54
6.3.4.3. Informacje z innych źródeł.....	54
6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.....	54
7. Podsumowanie.....	55
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	55
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	55
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	56
8. Piśmiennictwo.....	58
9. Załączniki.....	59

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM i znak pisma zlecającego (10-04-20) MZ-PLE-460-8365-246/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (11-02-28) termin wydania rekomendacji
(11-01-12) MZ-PLE-460-8365-366/GB/11

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

imatynib (Glivec®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia (zlecenie złożone z urzędu)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Poland Sp. z o. o. Pharma Division
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Dasatinib (Sprycel®) - Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. w nawracającej lub odpornej ALL Ph+
2. Chemioterapia wielolekowa, w której składzie wyróżniono m.in.:
 - 5-azacytidyna
 - 6-merkaptopuryna
 - 6-tioguanina
 - Arabinozyd cytozyny;
 - Carboplatyna
 - Cladrybina
 - Cyklofosfamid
 - Cytarabina (Ara-C)
 - Daunorubicyna
 - Dexametazon
 - Doksorubicyna
 - Epirubicyna
 - Etopozyd
 - Fludarabina
 - G-CSF (lenograstym)
 - Hydroksykarbamid
 - Idarubicyna
 - Ifosfamid
 - L-asparaginaza
 - Metotreksat
 - Metylprednizolon
 - Mitoksantron
 - Pegylowana L-asparaginaza
 - Prednizolon
 - Prednizon
 - Tenipozyd
 - Topotekan
 - Windezyna
 - Winkrystyna

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – **leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec®(imatynib)**, w terminie do 30 listopada 2010 roku, otrzymano pismem z dnia 19.04.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB10.

Produkt leczniczy Glivec® (imatynib) zarejestrowano w węższym wskazaniu, niż było to pierwotnie zlecone przez MZ do oceny przez Agencję [patrz pkt. 2.3.1.2.] MZ w ww. piśmie zlecił również wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla powyższego produktu leczniczego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych, w leczeniu włókniakomięsaków oraz leczeniu GIST.

Podmiot odpowiedzialny Novartis Polska Sp. z o.o. przekazał bezpośrednio do AOTM analizy farmakoekonomiczne dotyczące omawianego wskazania w dniu 1 października 2010 roku. W korespondencji z dnia 11.10.2010 znak: MZ-PLE-460-8365-326/GB/10 MZ także przekazał kopie ww. dokumentacji.

Prezes AOTM pismem znak: AOTM/3535/OT/073/311/10/AB z dnia 11.10.2010 r. zwrócił się prośbą o zmianę terminu wydania powyższej rekomendacji z uwagi na późny termin, w którym zostały one przekazane przez podmiot odpowiedzialny. W korespondencji z dnia 28.10.2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-337/GB/10 wyrażono zgodę na przesunięcie terminu przygotowania powyższej rekomendacji na dzień 31 stycznia 2011 roku.

Prezes AOTM pismem znak: AOTM/4574/OT/073/396/10/AB z dnia 23.12.2010 r. zwrócił się z prośbą o zmianę terminu przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie oceny świadczeń przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Powodem prośby była koncepcja przedstawienia na jednym posiedzeniu Rady Konsultacyjnej AOTM trzech raportów w sprawie oceny świadczeń gwarantowanych dotyczących substancji czynnej imatynib (Glivec®) finansowanej w trzech odrębnych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej

Następnie w korespondencji z dnia 27.12.2010 r. znak AOTM/4601/OT/073/382/10/KSE Prezes AOTM zwrócił się z pytaniem czy zlecenie oceny ww. technologii medycznej należy potraktować tak jak jest o nim mowa w Charakterystyce Produktu Leczniczego tzn. leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Philadelphia.

W odpowiedzi z dnia 12.01.2011 r. znak MZ-PLE-460-8365-366/GB/11 MZ doprecyzował brzmienie zlecenia na: **leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)** oraz zmienił termin wydania rekomendacji dla powyższego świadczenia na dzień **28.02.2011 r.**

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4, AW-5, AW-6, AW-7, AW-8

2.1. Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukaemia*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni.

Zakres niezbędnych badań w kierunku diagnostyki tego nowotworu:

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną i w razie potrzeby badaniami charakteru komórek z użyciem metod biologiczno-molekularnych lub cytometrii. Na podstawie wyników

wykonanych badań ocenia się obecność czynników zagrożenia i określa wstępnie przynależność do grup wysokiego lub standardowego ryzyka. Ostateczna stratyfikacja uwzględnia również odpowiedź na leczenie, w tym ocenę minimalnej choroby resztkowej;

- badania HLA klasy I i II chorego (i rodziców, jeśli to możliwe) oraz rodzeństwa w specjalistycznych pracowniach (w przypadku konieczności poszukiwania dawcy niespokrewnionego — wykonane z użyciem techniki biologii molekularnej o wysokiej rozdzielczości)

Stratyfikacja ostrych białaczek limfoblastycznych do grup ryzyka według Hoelzer, zmodyfikowane według PALG

Grupa ryzyka	Czynniki
Grupa bardzo wysokiego ryzyka (zaliczana jest tu ALL Ph+)	t(9; 22) lub BCR/ABL
Grupa wysokiego ryzyka	Leukocytoza przy rozpoznaniu: — ALL z linii B > 30 G/l — ALL z linii T > 100 G/l Wiek > 35 lat t(4; 11) lub ALL1/AF4 Podtypy: pro-B, wczesny T, dojrzały T CR uzyskane po > 1 kursie leczenia indukującego Obecność minimalnej choroby resztkowej po zakończeniu kolejnych etapów leczenia
Grupa standardowego ryzyka	Żaden z powyższych czynników

Źródło: AW-24

Patomechanizm

ALL Ph+ oznacza podtyp ALL, w którym powstał chromosom Philadelphia, czyli doszło do wymiany genów w obrębie długich ramion chromosomów 9 i 22, t(9;22)(q34;q11). Rezultatem tej translokacji jest połączenie dwóch genów, protoonkogenu ABL (z chromosomu 9) i genu BCR (z chromosomu 22). Powstały gen BCR-ABL produkuje onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej.

W przebiegu ALL w limfoblastach powstają zmiany genetyczne (mutacje), które blokują dojrzewanie tych komórek, powodują nadmierne ich namnażanie i gromadzenie się w szpiku oraz innych narządach. Mutacje następują w genach, w których zapisane są informacje związane z funkcjonowaniem komórek organizmu. Przyczyny powstania mutacji są najczęściej nieznanymi. Sporadycznie udaje się ustalić obecność czynników determinujących mutacje prowadzące do rozwoju ALL. Do czynników tych należą: zakażenia niektórymi wirusami, promieniowanie jonizujące, substancje toksyczne (np. benzol, pestycydy).

Źródło: AW-29

Leczenie

Leczenie ALL jest oparte na intensywnej polichemioterapii. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytostatyków, a także terminów stosowania kolejnych kursów terapii. Odstępstwa od protokołu zwiększają ryzyko nieuzyskania remisji oraz nawrotu choroby. Intensywność leczenia jest dostosowana do szacowanego ryzyka nawrotu. Leczenie jest ponadto zróżnicowane w zależności od typu białaczki.

Istnieją następujące zalecenia ogólne:

- zasady leczenia indukującego remisję i konsolidującego są podobne w białaczkach wywodzących się z linii B lub T;
- **w szczególnie źle rokującej białaczce z t(9; 22) i genem fuzyjnym BCR/ABL należy możliwie wcześnie dążyć do wykonania przeszczepienia allogenicznego szpiku;**

Terapia wstępna

Przez 3–7 dni przed rozpoczęciem leczenia właściwego stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon lub deksametazon); celem jest wstępna redukcja masy nowotworowej, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza.

Leczenie indukujące remisję

Czterotygodniowy blok indukujący remisję obejmuje terapię z użyciem winkrystyny, antracykliny, glikokortykosteroidów i L-asparaginazy w formie natywnej lub sprzężonej z glikolem polietylenowym (np. program PALG 4–2002). Skutki leczenia ocenia się w badaniu mielogramu wykonywanym pomiędzy 28. a 35. dniem, z oceną stanu MRD; w przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym stosuje się leczenie drugiej linii, na przykład FLAM (fludarabina, mitoksantron, arabinozyd cytozyny). Ostatnio wprowadzono też nowy analog puryn nelarabinę, za pomocą której można uzyskać remisję u części chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T oporną lub nawrotową po wcześniejszym leczeniu.

Źródło: AW-24

Leczenie wspomagające

Jest takie jak w ostrych białaczkach szpikowych.

Leczenie konsolidujące

Obejmuje ono następujące zasady:

- sekwencyjne podanie co najmniej 4 kursów chemioterapii obejmujących między innymi stosowanie wysokich dawek Ara-C, wysokich lub pośrednich dawek MTX, cyklofosfamidu, etopozydu, 6-merkaptopuryny oraz ewentualnie L-asparaginazy i glikokortykosteroidów (np. program PALG 4–2002);
- **u chorych z t(9; 22) i BCR/ABL uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatynib, dasatinib) równoległe do chemioterapii;**
- profilaktyczne podawanie G-CSF/GM-CSF w celu umożliwienia terminowego stosowania kolejnych kursów chemioterapii;
- lecznicze podawanie G-CSF/GM-CSF jest wskazane w razie przedłużającej się granulocytopenii do uzyskania granulocytozy przekraczającej 1 G/l przez 2 kolejne dni. Postać G-CSF o przedłużonym działaniu ułatwia takie leczenie.

Profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym

Obejmuje ona zastosowanie MTX z prednizolonem lub deksametazonu i Ara-C (łącznie z indukcją 6–8 iniekcji), a także napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (18 Gy).

Leczenie poremisyjne

W grupie standardowego ryzyka można stosować leczenie podtrzymujące przez 2 lata:

- 6-MP codziennie, MTX raz w tygodniu (czasem trzeba dostosować dawki do leukocytozy);
- co 6 tygodni: antracyklina, winkrystyna i prednizon.

W grupie podwyższonego ryzyka, która obejmuje ponad 80% dorosłych pacjentów z ALL, zaleca się przeprowadzenie allogenicznej transplantacji szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA, dawcy rodzinnego lub transplantację od dobranego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego; w przypadku braku dawcy pozostaje transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (doświadczenia ośrodków są różne).

- **U chorych z t(9; 22) i BCR/ABL (bardzo wysokie ryzyko) uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatinib, imatinib) do czasu allogenicznej transplantacji szpiku.**

Źródło: AW-24

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

	Stanowisko
	ALL Ph+ jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, następstwa to przedwczesny zgon. Brak skutecznego leczenia prowadzi do szybkiego nawrotu białaczki i w konsekwencji zwiększa ryzyko zgonu

[REDAKTOWANE]	Choroba układu krwiotwórczego dotycząca najczęściej dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym. Nie zastosowanie odpowiedniego leczenia doprowadza do nawrotu choroby i zgonu dziecka
[REDAKTOWANE]	ALL Ph+ jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego skutki następstwa to przedwczesny zgon, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa albo całkowita)
[REDAKTOWANE]	ALL Ph+ jest nowotworem o „bardzo złym rokowaniu” prowadzi do przedwczesnego zgonu
[REDAKTOWANE]	Przedwczesny zgon

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Imatynib jest dostępny w Polsce pod nazwą handlową Glivec® [\[patrz pkt. 2.3.1.1\]](#). W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej jest on finansowany w programie leczenia w ramach świadczenia terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa.

Inne substancje czynne tj.: cytarabina, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, daunorubicyna, etopozyd, epirubicyna, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, finansowane są przez NFZ w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów.

Źródło: AW-22

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z analizą skuteczności klinicznej aktualną praktyką kliniczną w Polsce w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) jest imatynib. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

[REDACTED]	Stanowisko
[REDACTED]	ALL Ph+ - w populacji 0 do 18 r.ż - ok.10-15 nowych zachorowań rocznie (3-5% wszystkich pacjentów w tym wieku z rozpoznaniem ALL. W populacji dorosłych odsetek chorych na ALL z chromosomem Philadelphia może sięgać (25%)
[REDACTED]	ALL Ph+ liczba nowych zachorowań od 0-18 r.ż. około 10-15 przypadków rocznie
[REDACTED]	Ostra białaczka limfoblastyczna (Ph+) – brak danych
[REDACTED]	Wobec braku dostatecznie dokładnego krajowego rejestru można by sięgnąć danych NFZ, który rejestruje przypadki stosowania kosztownych leków
[REDACTED]	ALL Ph+ u dorosłych ok. 200-250 zachorowań

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■

[REDACTED]

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Glivec® (imatynib)

- Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej,
- kod ATC: L01XE01
- Substancja chemiczna: metanosulfonian imatynibu

-
- Postać farmaceutyczna: kapsułki twarde, tabletki powlekane
 - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 11 listopada 2003 r.
 - Data zarejestrowania wskazania- leczenie ALL Ph+ 13 września 2006 r.
 - Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 7 listopada 2006 r.
 - Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:
 - EU/1/01/198/001 Glivec 50 mg 30 kapsułek
 - EU/1/01/198/002 Glivec 100 mg 24 kapsułki
 - EU/1/01/198/003 Glivec 100 mg 48 kapsułek
 - EU/1/01/198/004 Glivec 100 mg 96 kapsułek
 - EU/1/01/198/005 Glivec 100 mg 120 kapsułek
 - EU/1/01/198/006 Glivec 100 mg 180 kapsułek
 - EU/1/01/198/007 Glivec 100 mg 20 tabletek powlekanych
 - EU/1/01/198/008 Glivec 100 mg 60 tabletek powlekanych
 - EU/1/01/198/009 Glivec 400 mg 10 tabletek powlekanych
 - EU/1/01/198/010 Glivec 400 mg 30 tabletek powlekanych
 - EU/1/01/198/011 Glivec 100 mg 120 tabletek powlekanych
 - EU/1/01/198/012 Glivec 100 mg 180 tabletek powlekanych
 - EU/1/01/198/013 Glivec 400 mg 90 tabletek powlekanych

Źródło: AW-18, AW-19

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Glivec jest wskazany w leczeniu

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (BCR-ABL, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- **dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.**
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α .

Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Glivec na wynik transplantacji szpiku.

Glivec jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).

- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego Glivec została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone. Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

Źródło: AW-18

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie:

- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.

Źródło: AW-18

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

	Stanowisko
	a) Przewlekła białaczka szpikowa CML – w populacji od 0 do 18 rż. ok. 12-14 nowych zachorowań rocznie b) ALL Ph+ - w populacji 0 do 18 r.ż - ok.10-15 nowych zachorowań rocznie (3-5% wszystkich pacjentów w tym wieku z rozpoznaniem ALL.W populacji dorosłych odsetek chorych na ALL z chromosomem Philadelphia może sięgać 25%) c) GIST- w populacji pediatrycznej pojedyncze przypadki
	W onkologii dziecięcej: CML – liczba nowych zachorowań w populacji od 0-14 roku życia około 7 przypadków ALL Ph+ liczba nowych zachorowań od 0-18 r.ż. około 10-15 przypadków. GIST u dzieci 1 przypadek na kilka lat Dorośli: ALL Ph+, GIST
	Przewlekła białaczka szpikowa – liczba osób leczonych Glivekiem wynosi obecnie 1100 Ostra białaczka limfoblastyczna (Ph+) – brak danych Rzadkie przypadki ostrej białaczki mielodysplastycznej Ph+
	Kwalifikują się wszyscy pacjenci z ALL Ph+. Wobec braku dostatecznie dokładnego krajowego rejestru można by sięgnąć danych NFZ, który rejestruje przypadki stosowania kosztownych leków

	ALL Ph+
--	---------

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Leczenie ALL Ph+ jest finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach procedury programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa.

2.3.2. Komparatory

Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów

Źródło: AW-9, AW-10, AW-11.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

	Stanowisko
	Chemioterapia + transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych
	Chemioterapia wielolekowa połączona z wysokodawkową chemioterapią i przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych
	Chemioterapia + imatynib w połączeniu z allotransplantacją komórek krwiotwórczych
	Leczenie polichemioterapią bez imatynibu jest mało skuteczne
	Chemioterapia indukcyjna i konsolidacyjna, allogeniczne przeszczepienie szpiku

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

	Stanowisko
	Chemioterapia z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych lub chemioterapia z

	innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej
	Chemioterapia z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub jak dotychczas chemioterapia + przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
	W chwili obecnej – brak choć są prowadzone próby z inhibitorami TK
	Leczenie polichemioterapia bez imatynibu (np. zestaw antracyklina, winkrysyna, prednizon, L-asparaginaza, metotrexat lub HiperCVAD) które daje złe wyniki bez imatynibu.
	Dasatynib (Sprycel®)

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

	Stanowisko
	Sama chemioterapia, ale z dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby.
	Chemioterapia wielolekowa bez przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wysokie ryzyko nawrotu i niepowodzenie leczenia.
	brak
	Leczenie polichemioterapia bez imatynibu (np. zestaw antracyklina, winkrysyna, prednizon, L-asparaginaza metotrexat lub HiperCVAD) które daje złe wyniki bez imatynibu.
	Chemioterapia bez inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR/ABL.

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

	Stanowisko
	Chemioterapia + transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych
	Chemioterapia z planowanym od początku leczenia przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych
	brak
	Brak lepszej niż polichemioterapia z imatynibem i gdy to możliwe alloprzeszczep.
	Wnioskowana terapia jest stosowana u części chorych w ramach terapii niestandardowej.

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

	Stanowisko
[REDACTED]	Chemioterapia + transplantacja hematopoetycznych komórek krwiotwórczych – program leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej ALL IC 2002 zalecany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej
[REDACTED]	Program ALL IC 2002 zalecany przez Polską Pediatriczną Grupę ds. leczenia Białaczek i Chłoniaków PTOHDz polegający na – chemioterapii i Transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych
[REDACTED]	Zgodnie z wytycznymi Polish Adult Leukemia Group oraz standardami Leukemia-Net leczenie ALL (Ph+) w Polsce polega na stosowaniu chemioterapii w połączeniu imatynibem i jeśli to możliwe allotransplantacja komórek krwiotwórczych w I CR. Imatynib podawany jest także w przypadkach wznowy molekularnej po alloHSCT. Jest to jedyna rekomendowana obecnie technologia leczenia ALL (Ph+)
[REDACTED]	Brak bardziej rekomendowanej niż proponowana
[REDACTED]	Wnioskowana terapia jest zalecana w rekomendacjach grupy PALG

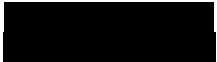
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Nie dotyczy

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

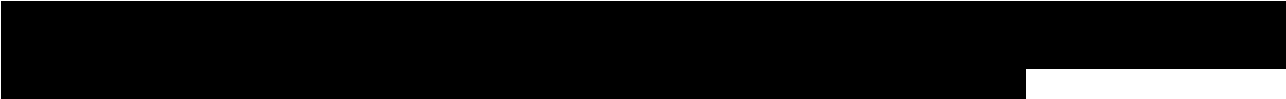
3.1. Opinie ekspertów

	Stanowisko
<p>[REDACTED]</p>	<p>W ostatnio opublikowanych badaniach wykazano, że dołączenie imatynibu do intensywnej chemioterapii u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) powoduje znaczącą poprawę wyników leczenia. W niektórych badaniach wykazano, że dzieci leczone chemioterapią z imatynibem mają ponad dwukrotnie lepsze czasy przeżycia wolnego od wydarzeń (EFS) niż grupa kontrolna. Ponadto nie stwierdzono różnicy w uzyskanych efektach terapeutycznych w stosunku do pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią i następnie transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>W związku z tym zastosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń bez zwiększania ryzyka toksyczności, ciężkich powikłań i obniżenia jakości życia leczonych pacjentów.</p> <p>Jedynym argumentem, który można brać pod uwagę, jest koszt preparatu. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do przewlekłej białaczki szpikowej, w ostrej białaczce limfoblastycznej ALL Ph+ u dzieci nie może być rozważana monoterapia imatynibem, a jedynie w połączeniu z chemioterapią. Koszt takiego leczenia w cyklu programu terapeutycznego ALL Ph+ można dopiero porównywać z kosztem chemioterapii + transplantacja od dawcy niespokrewnionego.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Zastosowanie imatynibu w ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią było tak samo skuteczne jak chemioterapia połączona z allogenicznym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych oznacza to, że znaczną poprawę wyników leczenia można uzyskać stosując ten lek, zmniejszając równocześnie wczesną toksyczność i odległe następstwa leczenia co u dzieci jest niezmiernie ważne</p> <p>Przeciw? Należałoby porównać koszty leczenia chemioterapią i imatynibem z kosztami leczenia chemioterapią i allogenicznym przeszczepem MKK.</p> <p>Jeżeli zastosowanie imatynibu zastępowałyby allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych to pozwoliłoby na uzyskanie podobnych wyników to byłyby ogromny postęp.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>ALL Ph+ stanowiąca ok.30% ALL dorosłych i 5%ALL dzieci jest białaczką obciążoną wybitnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Dłuższe przeżycie u chorych otrzymujących tradycyjną chemioterapię dotyczy jedynie 10% przypadków. DFS wynosi średnio 6-8 miesięcy ,OS-9-13 miesięcy. Dołączone do chemioterapii imatynibu wyraźnie zwiększa odsetek CD, korzystnie wpływa na DFS i OS (Gleissner i wsp, Japan Adult Leukemia Group) umożliwia uzyskanie remisji cytogenetycznej. Pozwala także na osiągnięcie CR molekularnej w przypadku choroby resztkowej lub wznowy molekularnej po alloHSCT co wpływa korzystnie na odległe rokowanie. Reasumując wprowadzenie do leczenia ALL Ph+ imatynibu zdecydowanie poprawiło wyniki leczenia tej choroby.</p> <p>W związku z tym popieram finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Popieram finansowanie leczenia OBL Ph+ Glivekiem ze środków publicznych z powodów wymienionych powyżej.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>1.Lek hamuje kinazę tyrozynową, odpowiedzialna za fatalny przebieg tej odmiany choroby o powstałą wskutek zmiany, genetyczno-molekularnej; ma więc charakter leczenia celowanego. Pozwala uzyskać wysoki wskaźnik remisji nawet w monoterapii zalecany jest jednak jako składnik wielolekowej chemioterapii (doustnie w dawce 600 mg/dobę) w fazie indukcji konsolidacji i podtrzymywania remisji u chorych w różnych kategoriach wieku.</p>

	<p>2. Wszystkie badania wskazują na korzystny wpływ zastosowania imatynibu w ALL Ph+ w której rokowanie przed wprowadzeniem tego leku było bardzo złe, decydując o zaliczeniu do grupy „bardzo wysokiego ryzyka”</p> <p>3. Zastosowanie imatynibu w ALL Ph+ jest zalecane przez National Comprehensive Cancer Network Guidelines (kategoria 2A) opracowania grup europejskich i Polskiej Grupy PALG (protokół PALG ALL6)</p> <p>4. Wynik leczenia powinien być monitorowany na poziomie minimalnej choroby resztkowej określonej na podstawie ilościowego badania onkogenu bcr/abl/ dla ALL a leczenie kontynuowane gdy osiągnięte są wartości <0,001. Jeżeli brak jest takiej odpowiedzi należy ustalić przyczynę (niewłaściwe stosowanie przez pacjenta, mutacje z opornością na leczenie) i rozważyć zastosowanie inhibitora nowszej generacji.</p> <p>Białaczka limfoblastyczna z obecnością Ph+ jest bardzo źle rokującą odmianą nowotworu. Leczenie musi być prowadzone w specjalnych warunkach, jest kosztowne i stanowi jedyną szansę na uzyskanie trwałej remisji. U osób młodszych umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i przybliża szansę na wyleczenie.</p> <p>W pełni zasługuje na finansowanie ze środków publicznych</p>
	<p>Glivec® (imatynib) jako inhibitor kinazy tyrozynowej BCR/ABL kojarzony z chemioterapią w leczeniu ostrej białaczki limfocytowej Ph+ ma szansę przełamać oporność tej postaci białaczki oraz utrwalić osiągnięta remisję.</p>

3.2. Opinia Prezesa NFZ





4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

PUO Polska Unia Onkologii, 2009 Polska

Leczenie ALL jest oparte na intensywnej polichemioterapii. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytostatyków, a także terminów stosowania kolejnych kursów terapii. Odstępstwa od protokołu zwiększają ryzyko nieuzyskania remisji oraz nawrotu choroby. Leczenie składa się z następujących etapów: z indukcji, leczenia konsolidującego, leczenia poremisyjnego oraz leczenia wspomagającego. Podczas konsolidacji u chorych z t(9; 22) i BCR/ABL uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatinib) równolegle do chemioterapii.

W grupie podwyższonego ryzyka, która obejmuje ponad 80% dorosłych pacjentów z ALL, zaleca się przeprowadzenie allogenicznej transplantacji szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA, dawcy rodzinnego lub transplantację od dobranego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego; w przypadku braku dawcy pozostaje transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (doświadczenia ośrodków są różne).

U chorych z t(9; 22) i BCR/ABL (bardzo wysokie ryzyko) uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatinib, imatinib) do czasu allogenicznej transplantacji szpiku.

Źródło: AW-24

National Cancer Institute, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Zalecenia leczenia ALL wskazują, że większość obecnie stosowanych protokołów indukcji ALL obejmuje zastosowanie m.in. prednizonu, winkrystyny i antracyklin, w schematach stosuje się także asparaginazę lub cyklofosfamid. Terapie to zapewniają całkowitą odpowiedź na poziomie 60-90%. Imatinib jest często stosowany w terapii chorych z ALL Ph+. Dodanie imatinibu nie wpływa niekorzystnie na efektywność allogenicznej transplantacji szpiku.

Źródło: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1>

Prescrire International, 2008

W opracowaniu z 2008 roku dotyczącym nowych wskazań rejestracyjnych dla imatinibu (w tym leczenie ALL Ph+) stwierdzono, iż z powodu braku bezpośrednich porównań nie jest możliwe określenie przewagi klinicznej imatinibu w leczeniu nawracającej lub odpornej ALL Ph+ nad dotychczasowymi wynikami uzyskanymi w ramach leczenia paliatywnego. Nie było także konsensusu dotyczącego leczenia dorosłych chorych z ALL Ph+.

W przypadku nowo rozpoznanej ALL Ph+ dysponowano wynikami niezaślepionego badania: 55 pacjentów po 55 roku życia; imatinib z chemioterapią. Odpowiedź hematologiczna po okresie indukcji była wyższa w grupie z imatinibem 96,3% vs 50% grupy z chemioterapią (p=0,0001)

Należy podkreślić, iż do chwili obecnej sytuacja dotycząca nowych dowodów naukowych nie zmieniła się.

Źródło: AW-30

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

- **CED (Committee to Evaluate Drugs) Kanada, styczeń 2011**

CED rekomenduje finansowanie leczenia imatynibem (Glivec®) u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) w ramach programu terapeutycznego.

Jest to finansowanie wyłącznie po spełnieniu określonych kryteriów, dla dorosłych, nowo rozpoznanych pacjentów którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

Źródło: AW-28

- **SMC (Scottish Medicines Consortium) Szkocja 2007**

Wydano negatywną decyzję dotyczącą finansowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu nowo rozpoznanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w kombinacji z chemioterapią, z powodu braku przekazania przez podmiot odpowiedzialny wymaganych analiz farmakoekonomicznych.

Źródło: AW-25

- **HAS (Haute Autorite de Sante) Francja, 2007**

Wydano pozytywną opinię w sprawie wpisania produktu leczniczego Glivec® na listę leków refundowanych w państwowym systemie ubezpieczeń oraz na listę leków w lecznictwie szpitalnym i publicznej służbie zdrowia. Wskazania objęte finansowaniem to: dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią lub dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii. Poziom refundacji 100%

Źródło: AW-26

- **PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia, 2007**

PBAC rekomenduje ograniczone finansowanie terapii imatynibem (Glivec®) w leczeniu nowo rozpoznanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia.

Imatynib nie powinien być finansowany po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu łączny czas leczenia z użyciem imatynibu nie powinien przekroczyć 2 lat.

Źródło: AW-27

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych, w tym wykonano wyszukiwania własne- AW-23, AW-56.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Cel:

[Redacted text]

Metodyka: przegląd systematyczny, który został wykonany zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) stanowiącymi załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań: Do analizy efektywności klinicznej imatynibu włączano badania spełniające wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia, zgodnie ze schematem PICOS.

Kryteria włączenia badań do analizy efektywności klinicznej na podstawie schematu PICOS

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Kryteriami wykluczenia były:

[REDACTED]

Selekcja odnalezionych badań: W wyniku przeszukania 3 głównych baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1 682 publikacje, w tym powtarzające się tytuły. Po analizie na podstawie tytułów i streszczeń do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów i w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia badań zakwalifikowano 97 badań. Ostatecznie zidentyfikowano 22 publikacje spełniające kryteria włączenia.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla:

I. Imatynib (IMAT) w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph+ zakwalifikowano [REDACTED] w tym:

1. badanie randomizowane [REDACTED] - badanie potraktowano jako jednoramienne, ponieważ wykorzystano wyniki dla obu grup łącznie,

[REDACTED]

[REDACTED]

II. Imatynib (IMAT) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem choroby lub po niepowodzeniu terapii innymi lekami włączono [REDACTED] w tym:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Ocena jakości informacji:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Omówienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej przedstawiono w analizie złożonej przez podmiot odpowiedzialny oddzielnie dla:

- I. imatynibu w leczeniu nowo rozpoznanej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia
- II. leczenia nawracającej lub opranej na leczenia białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia

w związku z powyższym podział ten wynika z monitorowanych punktów końcowych oraz

[REDACTED]

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

I. Charakterystyka metodyki włączonych badań (nowo rozpoznana ALL Ph+)

№	Wzrost	Wiek	Sex	Opis choroby	Wynik
1	170	21	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+
2	175	22	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+
3	170	20	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+
4	175	21	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+
5	170	22	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+
6	175	21	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+
7	170	20	M	ALL Ph+ (t(9;22)(q34;q11.2))	+

[Redacted text]

II. Charakterystyka metodyki włączonych badań (nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph+)

№	Wzrost	Wiek	Sex	Opis choroby	Wynik
1	170	21	M	ALL Ph+ (nawracająca)	+

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki badania [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki badania [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki badanie

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

Wyniki badanie

[REDACTED]

Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej dla ostrej białaczki limfoblastycznej ALL Ph+ (nowo rozpoznana ALL Ph+)

- Prawdopodobieństwo całkowitej remisji hematologicznej (IMAT + CHEMIA jednocześnie): wyniosło 93 - 100% niezależnie od fazy leczenia.
- Prawdopodobieństwo remisji hematologicznej po pierwszej udokumentowanej całkowitej odpowiedzi hematologicznej (analiza Kaplan-Meier) (IMAT + CHEMIA jednocześnie):
 - 71% w 12 miesiącu,
 - 61% w 24 miesiącu terapii.
- Prawdopodobieństwo hematologicznej CR (IMAT + CHEMIA naprzemiennie):
 - 95% dla fazy indukcji,
 - 90% w fazie konsolidacji.
- Prawdopodobieństwo utrzymującej się remisji hematologicznej choroby (IMAT + CHEMIA jednocześnie):

- fazy konsolidacji i reindukcji: 27,3%,
- pacjenci, u których po fazie indukcji wykonano przeszczep: 60%,
- pacjenci, u których nie wykonano przeszczepu; po terapii indukującej: 18,9%.
- Średni czas utrzymywania się hematologicznej CR (IMAT + CHEMIA jednocześnie):
 - po terapii indukującej: mediana 7,3 miesiąca,
 - po fazie reindukcji i konsolidacji: mediana 18,32 miesiąca.
- Prawdopodobieństwo negatywnego wyniku PCR (IMAT + CHEMIA jednocześnie):
 - w fazie indukcji: 26,8% w [redacted] (2006) oraz 24,4-48,2 [redacted]
 - w fazie konsolidacji: od 42,8 [redacted] do 59,1-74,2% [redacted]
 - [redacted] w zależności od tego, którego cyklu konsolidacji dotyczyło.
- Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie (IMAT + CHEMIA jednocześnie):
 - 1,3% w fazie indukcji,
 - 7,4% w fazie konsolidacji.
- Prawdopodobieństwo nawrotu (IMAT + CHEMIA jednocześnie):
 - w trakcie trwania badania: 21,6%,
 - po jego zakończeniu: 29,4%,
 - ryzyko nawrotu po fazie indukcji [redacted] 25%.
- Prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia (IMAT + CHEMIA jednocześnie): 55%.
- Przeżycie całkowite (OS) (IMAT + CHEMIA naprzemiennie):
 - po fazie indukcji 42%,
 - po fazie konsolidacji wynosiło 66%.
- Mediana czasu przeżycia (IMAT + CHEMIA jednocześnie): 18,0 do 19,6 miesiąca.
- Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby (IMAT + CHEMIA jednocześnie):
 - 12 m-cy: 54%,
 - 18 m-cy: 31%,
 - 24 m-ce 19%.
- Średni czas przeżycia wolny od objawów choroby (IMAT + CHEMIA jednocześnie): 14,1 miesiąca.
- Prawdopodobieństwo zgonu ogółem w CR w fazie konsolidacji (IMAT + CHEMIA jednocześnie): wynosiło 25,5%.
- Prawdopodobieństwa zgonu w fazach indukcji i konsolidacji ogółem (IMAT + CHEMIA jednocześnie): 28,7% (najwięcej z przyczyn związanych z przeszczepem: 16,3%).
- Częstość występowania zgonów (IMAT + CHEMIA naprzemiennie) w okresie 24 m-cy: 50%.

II. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej ALL Ph+

Wyniki badanie [redacted] i publikacje uzupełniające [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
			[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

*-pacjenci z CR

Wyniki z publikacji [redacted] będących uzupełnieniem [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Opisowe punkty końcowe:

- [redacted] utrata pacjentów z badania – terapię zakończyło przedwcześnie 5 z 48 pacjentów, przyczyna przeczep szpiku
- [redacted] zajęcie układu nerwowego – u 8 z 65 pacjentów (12,3%) leczonych imatynibem, najczęściej u pacjentów opornych na imatynib 5 z 19 (26%)

Posumowanie wyników analizy efektywności klinicznej dla nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej ALL Ph+

- Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi hematologicznej (CR+remisja szpikowa+częściowa remisja szpikowa) wynosiła w zakresie 60-70%;

-
- Mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 1 miesiąc;
 - Prawdopodobieństwo całkowitej remisji hematologicznej (CR) wyniosło od 18 do 30%;
 - Prawdopodobieństwo całkowitej remisji szpikowej (mCR) wyniosło od 10 do 33%;
 - Prawdopodobieństwo częściowej remisji szpikowej oszacowano na 31,2%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi hematologicznej wyniosło 27,1%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się całkowitej remisji hematologicznej (CR) wyniosło 6,3%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się częściowej remisji szpikowej wyniosło 21%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wyniosło 16,6 do 23,5%;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na leczenie wyniosło 29,2 do 30%;
 - Średni czas do przeszczepu: 67 dni dla zakresu 34-246 dni
 - Średni czas do wystąpienia nawrotu: 2,2 miesiąca;
 - Średni czas przeżycia:
 - Pacjenci z CR lub mCR: 9,2 mies.;
 - Pacjenci z częściową mCR: 7,1 mies.;
 - Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie: 3,6 mies.;
 - Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 6 mies.; oszacowano na 12 do 23%,
 - Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby dla 12 mies.: 25,5%,
 - Prawdopodobieństwo półrocznego przeżycia: oszacowano na 40%,
 - Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia oszacowano na 33%;
 - Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia oszacowano na 23%.
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wyniosło 29,2%.
 - Prawdopodobieństwo utraty pacjentów z badania ogółem wyniosło: 10% (główna przyczyna: poddanie się przeszczepowi szpiku).

Uwagi:

1. Trudności w porównaniu i interpretacji wyników wynikały m.in. z różnych definicji tych samych punktów końcowych w różnych badaniach tzn. przedstawiono różne definicje tych samych punktów końcowych przyjęte przez autorów badań.
2. Autorzy badań włączonych do analizy efektywności klinicznej imatynibu zarówno nowo rozpoznanej jak w dla nawracającej lub opornej na leczenie ALL Ph+ nie analizowali wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

6.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

6.1.4.2.1. Informacje z raportu

I. **Bezpieczeństwo stosowania imatynibu w leczeniu I rzutu ALL Ph+** oceniano w 4 badaniach nierandomizowanych:

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

W [REDACTED] oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych skutkujących redukcją dawki IMAT. Najczęściej do zmiany dawki IMAT prowadziły hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Zmiana dawki ma niższą z powodu ich wystąpienia nastąpiła u 87% pacjentów. Z powodu niehematologicznych działań niepożądanych dawkę IMAT zmieniano u 53% pacjentów.

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych skutkujących redukcją dawki imatynibu pacjenci z nowo rozpoznaną ALL Ph+

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

Zestawienie badań - bezpieczeństwo

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

	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	[REDACTED]

Badanie [REDACTED]

Podsumowanie - bezpieczeństwo stosowania imatynibu w leczeniu I rzutu ALL Ph+

- **Opcja: imatynib+chemioterapia jednocześnie:**

Najczęściej występujące działania niepożądane: nudności/wymioty (36%), biegunka (14%), gorączka neutropeniczna (stopień 3), dysfunkcja wątroby (stopień 3) oraz posocznica (stopień 3).

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych skutkujących redukcją dawki IMAT: najczęściej do zmiany dawki prowadziły hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg CTC; zmiana dawki z powodu ich wystąpienia nastąpiła u 87% pacjentów. Z powodu niehematologicznych działań niepożądanych dawkę IMAT zmieniono u 53% pacjentów.

- **Opcja imatynib+chemioterapia naprzemiennie** [REDACTED]

Dawka IMAT redukowana z powodu zatorowości płucnej, posocznicy i długotrwałej neutropenii powikłanej grzybicą kropidlakową- każde wystąpiło u 1 pacjenta (3,3% populacji)

II. Bezpieczeństwo stosowania imatynibu w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie ALL Ph+

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych – pacjenci z nawrotem lub oporną ALL Ph+

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Charakterystyka opisów przypadków z wynikami uzyskanymi podczas leczenia – nawracająca lub oporna ALL Ph+

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

6.1.4.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Nie dotyczy

6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

Dane uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa terapii imatynibem przygotowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego. Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkadzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu produktu leczniczego Glivec oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być ciężkie lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia. Opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek.

Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu do obrotu: krwotok z guza/martwica guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklistego, zapalenie osierdzia, tamponada serca, zakrzepica/zator, ostra niewydolność oddechowa, śródmiąższowa choroba płuc, niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej rogowacenie liszajowate, liszaj płaski.

Źródło: AW-18

Komunikat firmy Novartis® skierowany do pracowników ochrony zdrowia, 19.10.2006

W randomizowanym badaniu III fazy w którym brało udział 1106 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (CML Ph+) w fazie przewlekłej, zostały odnotowane epizody związane z zastoinową niewydolnością serca oraz lewokomorową niewydolnością serca. Większość pacjentów którzy zgłaszali epizody sercowe miała inne współistniejące czynniki ryzyka włączając wiek oraz wcześniejsze incydenty sercowe.

Zapis powyższy został ujęty w Charakterystyce Produktu Leczniczego w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka niewydolności serca, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca wymagają oceny lekarskiej i leczenia”.

Źródło: AW-18, AW-31

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport

[Redacted text]

Źródło AW- 11

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena kosztów i konsekwencji zdrowotnych wynikających ze stosowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) w skojarzeniu z chemioterapią (CHEMIA) oraz pacjentów z nawrotem choroby lub po niepowodzeniu terapii innymi lekami w monoterapii.

Opis założeń analizy w oparciu o schemat

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zdrowotne zostały przedstawione w kilku schematach i horyzontach czasowych w zależności od badania klinicznego które opisywano, w tym:

[REDACTED]

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

Oszacowanie kosztu imatynibu w przeliczeniu na jednostkę.

Substancja czynna	Postać	Jednostka	Wycena punktowa	Koszt jednego punktu wg NFZ	Koszt jednostki
Imatynib	p.o.	1 mg	█	█	█

Wartości punktową określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 66/2009/DGL. Ostateczny koszt określono w oparciu o Informator o umowach NFZ

Oszacowany w analizie koszt podania leku.

Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy za osobodzień [PLN]
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	51	663
Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	51	459

[REDACTED]

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

Uwaga:

W odniesieniu do opisanych powyżej działań niepożądanych należy zauważyć następujące kwestie:

1. Częstotliwość wystąpienia działań niepożądanych została opisana na [REDACTED]

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Uwaga:

1. Przedstawiona wraz z wnioskiem Analiza Ekonomiczna nie jest zgodna z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, gdyż nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych. Należy zwrócić także uwagę, że wyniki przedstawiono w oparciu o badania, o różnych horyzontach czasowych, niektóre z nich odnosiły się do horyzontu poniżej 1 roku i brak dyskontowania nie był tu błędem - gdyż nie dyskontuje się wyników w przypadku horyzontów czasowych krótszych niż rok.
2. Podkreślenia wymaga fakt, iż standardowe wytyczne zostały opracowane z myślą o analizie efektywności kosztów oraz minimalizacji kosztów i w odniesieniu do zastosowanej w przez analizy kosztów konsekwencji mogą być jednocześnie uważane za zbyt restrykcyjne. (Produkt leczniczy Glivec® jest zarejestrowany w tym wskazaniu jako tzw. "orphan drug").

Źródło AW- 23

6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych)

Nie dotyczy

6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)

Nie dotyczy

6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.5.1. Informacje z raportu

[REDACTED]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

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

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Ze względu na niską jakość metodologiczną odnalezionych badań jak i ich heterogeniczność nie było możliwe przedstawienie syntezy ilościowej.
3. Zamieszczone powyżej schematy analizy kosztów konsekwencji można potraktować jako opisową odpowiedź na pytanie zawarte w problemie decyzyjnym- *na podstawie AW-23.*

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Do wniosku dołączono analizę wpływu na system opieki zdrowotnej pt [REDACTED]

6.3.1. Metodologia oceny

Aktualnie Glivec® finansowany jest w ramach świadczenia programu chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych.

Założenia do scenariuszy:

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika rozważone zostały dwa scenariusze:

W ramach scenariuszy zastosowano warianty najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Wariant różni się wielkością populacji docelowej.

Populacja

W analizie oszacowano na podstawie badania [REDACTED]

Uwaga:

1. Oszacowanie odsetka osób leczonych przeprowadzono na podstawie tylko jednego badania klinicznego [REDACTED] o niskiej wiarygodności.

Sposób oszacowania liczebności populacji docelowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■

■

	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

■

Dane te potwierdzają prawidłowość oszacowań autorów analizy dotyczącą wielkości populacji.

■

■

Oszacowania kosztu jednej jednostki leku

	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt]	Wartość pkt	Koszt / mg
Imatynib	p.o.	1 mg	■	■	■
Dasatynib	p.o.	1 mg	■	■	■

Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz przyjmując na podstawie ChPL DDD dla poszczególnych leków - dzienny koszt stosowania imatynibu oraz dasatynibu oszacowano następująco:

Oszacowany dzienny koszt leczenia poszczególnymi lekami.

	Dawka dobową w ALL Ph+	Koszt / mg	Koszt / doba
Imatynib	600 mg	■	■
Dasatynib	140 mg	■	■

Podsumowując powyższe koszty w ujęciu rocznym otrzymano roczny koszt stosowania obu leków:

■

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Źródło: AW-23, AW-11

6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM

Nie dotyczy

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.4.1. Informacje z raportu

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM

Nie dotyczy

6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono innych źródeł informacji dotyczących wpływu na system ochrony zdrowia ww. technologii medycznej.

6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

W odniesieniu do rozpatrywania aspektów etycznych i społecznych

[Redacted text block]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę


Analiza doniesień dotyczących stosowania imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów nowo rozpoznanych jak i nawracającą ALL Ph+ w monoterapii wskazuje na dobre wyniki terapeutyczne. Efektów tych nie można jednak ze sobą porównać, ponieważ wynikają one ze stosowania innych schematów leczenia i długości trwania leczenia.

Autorzy analiz podkreślają,



7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

[Redacted]	Stanowisko
[Redacted]	Uważam, że możliwość stosowania imatynibu w połączeniu z chemioterapią powinna być zapewniona w ramach środków publicznych w odniesieniu do wszystkich dzieci z rozpoznaniem ALL Ph+. Metoda ta daje znacznie większe szanse wyleczenia przy równocześnie mniejszym ryzyku wystąpienia powikłań, które wiążą się z alternatywnym leczeniem z zastosowaniem przeszczepienia komórek krwiotwórczych.
[Redacted]	Zastosowanie imatynibu w ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią było tak samo skuteczne jak chemioterapia połączona z allogenicznym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych oznacza to, że znaczną poprawę wyników leczenia można uzyskać stosując ten lek, zmniejszając równocześnie wczesną toksyczność i odległe następstwa leczenia co u dzieci jest niezmiernie ważne.
[Redacted]	ALL Ph+ stanowiąca ok.30% ALL dorosłych i 5%ALL dzieci jest białaczką obciążoną wybitnie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Dłuższe przeżycie u chorych otrzymujących tradycyjną chemioterapię dotyczy jedynie 10% przypadków. DFS wynosi średnio 6-8 miesięcy ,OS-9-13 miesięcy. Dołączone do chemioterapii imatynibu wyraźnie zwiększa odsetek CD, korzystnie wpływa na DFS i OS (Gleissner i WSP, Japan Adult Leukemia Group) umożliwia uzyskanie remisji cytogenetycznej. Pozwala także na osiągnięcie CR molekularnej w przypadku choroby resztkowej lub wznowy molekularnej po alloHSCT co wpływa korzystnie na odległe rokowanie. Wprowadzenie do leczenia ALL Ph+ imatynibu zdecydowanie poprawiło wyniki leczenia tej choroby. W związku z tym popieram finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej.
[Redacted]	Białaczka limfoblastyczna z obecnością Ph+ jest bardzo źle rokującą odmianą nowotworu. Leczenie musi być prowadzone w specjalnych warunkach, jest kosztowne, ale stanowi jedyną szansę na uzyskanie trwałej remisji. U osób młodszych umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i przybliża szansę na wyleczenie. W pełni zasługuje na finansowanie ze

	środków publicznych.
	Mam przekonanie, że polscy pacjenci z rozpoznaniem OBL Ph+ powinni mieć dostęp do tej formy leczenia. Myślę, że najodpowiedniejszą formą byłby program terapeutyczny

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza efektywności klinicznej

Nowo rozpoznana ALL Ph+ imatynib w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową



Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph+ imatynib w monoterapii



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna

- W ramach analizy ekonomicznej porównywano koszty i efekty zastosowania imatynibu w leczeniu białaczki ALL Ph+ zarówno nowo rozpoznanej jak i nawracającej i odpornej na leczenie.

W celu porównania kosztów i efektów klinicznych w ramach analizy ekonomicznej zastosowano [REDACTED]

W związku z konstrukcją analizy nie jest możliwe przedstawienie sumarycznych wniosków dotyczących kosztów i efektów zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

- Aktualnie istniejące procedury prowadzą do udostępnienia terapii tylko właściwym grupom chorych. Dodatkowo istnienie programu terapeutycznego powoduje, że konieczne jest wykazanie początkowo potencjalnych, a następnie rzeczywistych efektów zdrowotnych terapii.

8. Piśmiennictwo

1. National Cancer Institute, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1> (dostęp na dzień 09.01.2011 r.)
2. Formularz NICE – Quality assessment for Case series: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (dostęp na dzień 17.02.2011 r.)

9. Załączniki

- AW-1. Zlecenie Ministra Zdrowia pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10 z dnia 19.04.2010 r.
- AW-2. Pismo Ministra Zdrowia w sprawie przekazania analiz farmakoekonomicznych znak: MZ-PLE-460-8365-326/GB/10 z dnia 11.10.2010
- AW-3. Pismo Prezesa AOTM znak: AOTM/3535/OT/073/311/10/AB z dnia 11.10.2010 r.
- AW-4. Pismo MZ znak: MZ-PLE-460-8365-337/GB/10 z dnia 28.10.2010 r.
- AW-5. Pismo Prezesa AOTM znak: AOTM/4574/OT/073/396/10/AB z dnia 23.12.2010 r.
- AW-6. Pismo Prezesa AOTM znak: AOTM/4601/OT/073/382/10/KSE z dnia 27.12.2010 r.
- AW-7. Pismo MZ znak: MZ-PLE-460-8365-366/GB/11 z dnia 12.01.2011 r.
- AW-8. Pismo Novartis z dnia 01.10.2010 r.



- AW-18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec® (imatynib)
- AW-19. Glivec® (imatynib) numery pozwoleń
- AW-20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel® (dasatinib)

- AW-22. Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11.01.2010 zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.10.5.29)
- AW-23. Formularz oceny zgodności z wytycznymi AOTM
- AW-24. Jerzy Hołowiecki Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne (2009) [w] Krzakowski M [red.] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Warszawa: Via Medica
- AW-25. Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium), Szkocja 2007
- AW-26. Rekomendacja HAS (Haute Autorite de Sante) Francja, 2007
- AW-27. Rekomendacja PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia, 2007
- AW-28. Rekomendacja CED (Comittee to Evaluate Drugs) Kanada, styczeń 2011
- AW-29. Europejska Sieć Białaczkowa (European LeukemiaNet). Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. 2006.
- AW-30. Prescrire International 2008; 28 (293): 169-1/169-5
- AW-31. Informacja Novartis® skierowana do pracowników służby zdrowia 19.10.2006
- AW-32. Schemat leczenia rekomendowany przez PALG: PALG 4-2002

AW-33. Schemat leczenia rekomendowany przez PTOHDZ



[Redacted text block]

AW-56. Strategia wyszukiwania wg AOTM