



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zavedos[®] (idarubicyna)
leczenie ostrej białaczki
limfoblastycznej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0319

Warszawa, sierpień 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted]

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

W toku prac wystąpiono o opinie do następujących ekspertów klinicznych:

[Redacted]

Otrzymało opinie od ekspertów, których nazwiska są wyboldowane.

Zastosowane skróty:

AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
ALL	(ang. acute lymphoblastic leukemia) ostra białaczka limfoblastyczna
ALL Ph+	(ang. acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia positive) ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia
ALL1/AF4	fuzja genów ALL1 i AF4
AML	(ang. acute myeloid leukemia) ostra białaczka szpikowa
ANLL	(ang. acute nonlymphocytic leukemia) ostra białaczka nieлимfoblastyczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
Ara-C	(ang. cytosine arabinoside) arbinosyd cytozyny, cytarabina
BCR/ABL	fuzja genów BCR i ABL
BIA	analiza wpływu na system ochrony zdrowia
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMV	wirus cytomegalii
CR	(ang. complete response) całkowita odpowiedź na leczenie; całkowita remisja
CR2	druga remisja całkowita
CTX	(ang. cyclophosphamide) – cyklofosfamid
DAU	(ang. daunorubicin) – daunorubicyna
DFS	przeżycie wolne od objawów choroby
EFS	przeżycie wolne od zdarzenia
EVAP	epirubicyna, winkrystyna, l-asparaginaza, prednizon
FLAM	fludarabina, mitoksantron, arabinosyd cytozyny
G-CSF	(ang. granulocyte colony-stimulating factor) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GM-CSF	(ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
Gy	Grey – miara pochłonięcia energii promieniowania
HLA	(ang. human leukocyte antigen) antygen zgodności tkankowej
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IDA	(ang. idarubicin) – idarubicyna

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

L-Asp	(ang. L-asparaginase) - L-asparaginaza
LBL	(ang. Lymphoblastic) chłoniak limfoblastyczny
LVEF	(ang. left ventricular ejection fraction) - frakcja wyrzutowa lewej komory
MP	(ang. Mercaptoporine) merkaptopuryna
MRD	choroba resztkowa;
MTX	(ang. Methotrexate) metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	(ang. number needed to treat)
OR	(ang. odds ratio) iloraz szans
OR	(ang. overall response) ogólna odpowiedź na leczenie
OS	(ang. overall survival) całkowite przeżycie
PALG	(ang. Polish Adult Leukemia Group) Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PD	(ang. progressive disease) progresja choroby
PFS	(ang. progression free survival) czas przeżycia bez progresji choroby; czas do progresji; czas wolny od progresji choroby
PR	(ang. partial response/remission) częściowa odpowiedź/remisja
PRED	ang. prednisone - prednizon
PS	przeгляд systematyczny
PUO	Polska Unia Onkologii
RD	(ang. risk difference)
RFS	przeżycie bez nawrotu
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)
t(4; 11)	mutacja polegająca na wymianie genów pomiędzy chromosomem 4 i 11
t(9; 22)	mutacja polegająca na wymianie genów pomiędzy chromosomem 9 i 22
TRM	śmiertelność związana z przeszczepem
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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)
VIN	(ang. vincistine) - winkrystyna
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

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	13
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1. Interwencje	13
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	14
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2. Komparatory	15
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami.....	15
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	15
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	16
3. Opinie ekspertów.....	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1. Rekomendacje kliniczne	18
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
5. Finansowanie ze środków publicznych	21
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	25
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	27
6.1. Analiza kliniczna.....	27
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	27
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	31
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	32
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	32

6.1.3.1.1. Informacje z raportu	32
6.1.3.2. Bezpieczeństwo	40
6.1.3.2.1. Informacje z raportu	40
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje	45
6.2. Analiza ekonomiczna	47
6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi	47
6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	47
6.2.2.1. Informacje z raportu	47
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	52
6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	52
6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	52
6.3.2.1. Informacje z raportu	52
6.3.2.2. Informacje z innych źródeł	55
6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	56
7. Podsumowanie	57
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	57
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	57
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	57
8. Piśmiennictwo	60
9. Załączniki	61

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

10-01-29

MZ-PLE-460-8365-193/GB/10 [AW-1]

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

Nie wskazano.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®).

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- 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, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – 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 (zakres: chemioterapia)
- 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 (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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):

AOTM nie dysponuje informacją o ew. pierwotnym wnioskodawcy. Do AOTM nie wpłynęły żadne dokumenty poza zleceniem Ministra Zdrowia.

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

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:

Idarubicyna (Zavedos®)

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

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej.

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia (zlecenie złożone z urzędu)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (wg ChPL):

Pfizer Italia S.r.l

Borgo San Michele SS

156 Km 50 Latina

Włochy

Podmiot odpowiedzialny wg URPL [AW-23] oraz MZ (informator o lekach):

Pfizer Europe MA EEIG, Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Wg analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: wszystkie antracykliny finansowane w Polsce tj. daunorubicyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, mitoksantron.

1. Daunorubicyna:

Na stronie internetowej MZ i URPL lek nie jest uwzględniony jako zarejestrowany w Polsce, nie ma także na stronie EMA informacji o rejestracji leku. Według katalogu NFZ substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów lek jest sprowadzany w ramach **importu docelowego**.

Food and Drug Administration (FDA) [AW-2]

- Daunorubicin hydrochloride® 5 mg/fiolka oraz 20 mg/fiolka - App Pharms;
- Cedrubidine® 20 mg/fiolka – Bedford;
- Daunorubicin hydrochloride® 5 mg/ml – Bedford;
- Daunorubicin hydrochloride® - Teva Parenteral.

European Medicines Agency (EMA) [AW-4]

- Daunorubicyna liposomalna uzyskała status leku sierociego (EU/3/08/585) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej - Diatos S.A, France;

CHPL zamieszczone na stronie EMC [AW-3]

- Cerubidin/Daunorubicin® - Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd;

2. Doksorubicyna:

- Adriblastina ® PFS 2 mg/ml - Pfizer Europe MA EEIG
- Adriblastina R.D.® 10 mg lub 50 mg - Pfizer Europe MA EEIG
- Adrimedac® 2 mg/ml - Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH
- Biorubina® 10 mg/fiolka, 50 mg/fiolka, 2 mg/ml - Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
- Doxorubicin-Ebewe® 2 mg/ml - Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG
- Rastocin® 50 mg - PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A.
- Xorucin 10 mg lub 50 mg - ESP Pharma Limited
- Doxorubicin medac 2 mg/1ml - Medac Gesellschaft Fur Klinische Spezialpreparate Mbh, Niemcy

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

- Doxorubicinum Accord 2 mg/1m - Accord Healthcare Ltd, Wielka Brytania

3. Doksorubicyna liposomalna:

- Caelyx® (doxorubicinum liposomanum pegylatum) 2 mg/ml - Schering-Plough Europe, Delfarma Sp. z o.o., Polska;
- Myocet® (doxorubicin liposomanum) 0,05 g - Elan Pharma International Ltd, Irlandia;

4. Epirubicyna:

- Bioepicyna® 2mg, 10 mg , 50 mg/ml - Instytut Biotechnologii i Antybiotyków;
- Epimedac® 2 mg/ml - Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH;
- Epirubicin Accord® 2 mg/ml - Accord Healthcare Limited;
- Epirubicin Kabi® 2 mg/ml - Fresenius Kabi Oncology Plc, Wielka Brytania;
- Epirubicin Teva® 2 mg - Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.;
- Epirubicin-Ebewe 2 mg/ml - Ebewe Pharma Ges.M.B.H. Nfg. Kg, Austria;
- Episydian® 2 mg/ml - Actavis Group Hf.;
- Farmorubicin PFS® 2 mg/ml (10mg/5ml-fiolka) - Pfizer Europe MA EEIG;
- Farmorubicin R.D.® 0,05 g lub 0,01 g - Pfizer Europe MA EEIG

5. Mitoksantron:

- Mitoxantrone® 2 mg/ml – Jelfa S.A. P.F. Polska

Źródło: opracowanie własne na podstawie: strony internetowej EMA, FDA, eMC; Biuletyn Informacji o Lekach – MZ; dane URPL [AW-23]

Uwagi analityków:

- We wnioskowanym wskazaniu (kod ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna) poszczególne substancje czynne tj. mitoksantronum, doxorubicinum, epirubicinum, daunorubicinum są finansowane przez NFZ w ramach umowy leczenia szpitalne chemioterapia.

Na podstawie: załącznik Nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. Nr 140, poz.1143, Dz. U. z 2010 r. Nr 30, poz. 157).

- W analizie skuteczności klinicznej odnaleziono wyłącznie dowody naukowe porównujące idarubicynę z daunorubicyną (oba leki stosowane w ramach schematów chemioterapeutycznych).
- Z informacji zawartych na stronie internetowej National Cancer Institute wynika, iż ostra białaczka limfocytowa zwana jest także ostrą białaczką limfoblastyczną, i odwrotnie.

Źródło: AW-39 (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional>)

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 – leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną *idarubicinum* (Zavedos®), otrzymano pismem z dnia 29 stycznia 2010 r., znak: MZ-PL-460-8365-193/GB/10.

Źródło: AW-1

Aktualnie substancja czynna idarubicyna jest finansowana przez NFZ w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w 96 wskazaniach, w tym w ostrej białaczce limfoblastycznej.

Źródło: AW - 24

Produkt leczniczy Zavedos® (idarubicyna) zarejestrowano we wskazaniach:

- ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL ang. *acute nonlymphocytic leukemia*; określana również, jako ostra białaczka szpikowa – AML ang. *acute myeloid leukemia*). Idarubicyna powoduje remisję zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię;
- **ostra białaczka limfoblastyczna (ALL - ang. *acute lymphocytic leukemia*) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.**

Źródło: AW-1, AW- 5, AW-6

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego przekazał następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego. Idarubicyna (Zavedos®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2010;
- Przegląd systematyczny. Idarubicyna (Zavedos®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2010;
- Analiza ekonomiczna. Idarubicyna (Zavedos®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2010;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Idarubicyna (Zavedos®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2010.

Źródło: AW-7, AW-8, AW-9, AW-10

Uwagi analityków:

Zidentyfikowano również inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną idarubicynę: Idarubicin Teva (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.). Podmiot odpowiedzialny przekazał do AOTM informacje, że lek nie został jeszcze wprowadzony do obrotu na terenie Polski (planowane wprowadzenie w 2012 r.) oraz, że lek nie jest on dostępny w obrocie w krajach Unii Europejskiej oraz Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu (EFTA).

Źródło: AW-15, AW-43

2.1. Problem zdrowotny

Ostre białaczki to grupa chorób, które wiążą się z niekontrolowanym namnażaniem zmienionych nowotworowo, niedojrzałych komórek (blastów), które powstają w szpiku kostnym.

W ostrej białaczce limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) komórki nowotworowe związane są z prekursorami (limfoblastami) limfocytów linii B lub T. Składają się z komórek blastycznych małego i średniego rozmiaru, z niewielką ilością cytoplazmy o zróżnicowanej gęstości chromatyny i niewielkimi jąderkami. Usytuowane są one głównie w szpiku i krwi (ostre białaczki limfoblastyczne linii B lub T (*ALL-B/T*), a w mniejszych ilościach również w węzłach i tkankach pozawęzłowych (chłoniaki limfoblastyczne linii B lub T (*LBL – B/T*)).

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.

Patomechanizm

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 nieznanne. 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-11

Rozpoznanie

W odróżnieniu od przewlekłych białaczek, ostre białaczki rozwijają się w trakcie zaledwie kilku tygodni i szybko determinują wystąpienie ciężkich objawów. Wobec tego szybkie rozpoznanie jest niezwykle istotne.

Źródło: AW-11

Zakres niezbędnych badań w kierunku diagnostyki 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 <i>BCR/ABL</i>
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 <i>ALL1/AF4</i> 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. Przy rozpoznaniu: a) wiek <35 lat; b) leukocytoza : ALL z linii B <30 000/μl; ALL z linii T <100 000/μl; c) immunofenotyp – typ common/pro-B, a w ALL z linii T postać korowa (CD1a+); d) uzyskanie CR w ciągu <4 tygodni.

Źródło: AW-12

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.

Leczenie

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej polega na stosowaniu chemioterapii. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma również tzw. leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (*ang. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*).

Leczenie ALL składa się zazwyczaj z **kilku etapów**: leczenia indukcyjnego, leczenia konsolidującego i leczenia podtrzymującego (w przypadku dużego ryzyka nawrotu choroby, leczenie podtrzymujące może być zastąpione wykonaniem przeszczepu szpiku). 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 wcześniej dążyć do wykonania przeszczepu allogenicznego szpiku;
- w podtypie dojrzałych komórek B (morfologicznie L3- białaczka z komórek Burkitta) leczenie jest inne i polega na podaniu serii wysoko dawkowych kursów chemioterapii.

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 guza¹.

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 MRD². W przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym stosuje się leczenie drugiej linii, np. FLAM (fludarabina, mitoksantron, arabinozyd cytozyny). 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.

Leczenie wspomagające

Jest takie jak w ostrych białaczkach szpikowych.

W leczeniu wspomagającym stosuje się następujące zasady:

- dekontaminacja przewodu pokarmowego: kotrymoksazol, nystatyna, neomycyna lub zestawy alternatywne;
- środki higieny jamy ustnej: preparaty z jodowinylopirylidyną, mieszanki z dodatkiem chlorheksydydy, fioletole gencjany, mieszanki przeciwgrzybicze, środki ściągające i lokalne analgetyki;
- gorączka neutropeniczna bez określonego miejsca zakażenia (FUO, *fever of unknown origin*): należy pobrać krew do badania bakteriologicznego i zastosować antybiotyki w zestawie przewidzianym w aktualnym algorytmie postępowania empirycznego. W razie nieskuteczności określonej kombinacji leków w okresie do 72 godzin przechodzi się do kolejnej opcji. Po uzyskaniu wyniku posiewu i antybiogramu stosuje się leczenie celowane. Przy niższych stopniach ryzyka można stosować doustnie fluorochinolon oraz amoksycylinę i kwas klawulanowy. W razie zwiększonego ryzyka stosuje się cefalosporyny czwartej lub trzeciej generacji (np. cefepim, ceftazydym) i aminoglikozyd, ewentualnie kombinacje (aminoglikozyd z piperacyliną + tazobaktam lub tikarcylina + kwas klawulanowy). Jeżeli są wskazania do podania glikopeptydów (np. infekcje związane z cewnikiem), stosuje się wankomycynę, a w razie nieskuteczności linezolid lub teikoplaninę. Przy braku efektu lub szczególnym zagrożeniu podaje się karbapenemy. Utrzymywanie się gorączki powyżej 5 dni lub określone objawy kliniczne upoważniają do empirycznego zastosowania leków przeciwgrzybiczych, na przykład flukonazolu, amfoterycyny B, itraconazolu, worykonazolu, posakonazolu i kaspofunginy zgodnie z aktualnym algorytmem;
- udokumentowane infekcje: antybiotyki dostosowane do rodzaju bakterii i antybiogramu. Leki przeciwgrzybicze dostosowane do ustalonego patogenu; flukonazol w kandydiazie spowodowanej *C. albicans*, w postaciach grzybic opornych stosuje się itraconazol, nowsze generacje azoli (np. worykonazol, posakonazol) lub kaspofunginę, preparaty zawierające amfoterycynę B na nośnikach lipidowych. W pneumocystozie podaje się kotrymoksazol, a w razie uczulenia na sulfonamidy — pentamidynę;
- objawy opryszczki lub wywiad nasuwający podejrzenie zmian opryszczkowych: stosuje się acyklowir;
- zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) lub jego uaktywnienie: podaje się gancyklowir lub foskarnet;

¹ Zespół rozpadu guza jest to zespół złożonych zaburzeń metabolicznych występujących u chorych na nowotwory w następstwie szybkiego rozpadu komórek i uwolnienia ich składników do krwi. Zwykle dochodzi do tego po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, przed leczeniem. Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie (chłoniak/białaczka Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa) ale również w przypadkach nowotworów litych. Źródło:

<http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=43584& tc=7C810671AA6D43CD97BCD11AA028746F>

² ang. minimal residual disease - choroba resztkowa. Źródło: <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=1197>

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

- preparaty krwiopochodne:
 - koncentrat krwinek płytkowych powinien być przetaczany zapobiegawczo, gdy rzeczywista liczba płytek zmniejsza się poniżej 20 G/l. Jego podawanie zaleca się też przy wyższych wartościach, jeżeli występują kliniczne objawy skazy krwotocznej, gdy towarzyszą zaburzenia krzepnięcia osocznego lub liczba płytek szybko się zmniejsza,
 - koncentrat krwinek czerwonych: zaleca się przy niedokrwistości powodującej objawy kliniczne,
 - preparaty immunoglobulin w stanach hipogammaglobulinemii,
 - opcjonalnie w infekcjach rekombinowane granulokiny G-/GM-CSF do czasu uzyskania przez 2 dni granulocytozy przekraczającej 1 G/l.

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, cyklofosfamid, etopozyd, 6-merkaptopuryny (6-MP) 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 (imatinib, dasatinib) równolegle 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 (podtrzymujące)

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-7; AW-12; AW-22

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia**Wg opinii ekspertów**

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Przedwczesny zgon

Źródło: AW-26

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej**2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli****Wg opinii ekspertów**

Istotność rozpatrywanej technologii medycznej:

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

Źródło: AW-26

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Komparatory wg analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Daunorubicyna (na podstawie CHPL produktu leczniczego Cerubidin®/Daunorubicin)

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne; Antracykliny i związki pochodne; Daunorubicyna., kod: L 01 DB 02,

Mechanizm działania: daunorubicyna ma silne działanie przeciwbiałaczkowe oraz wykazuje także działanie immunosupresyjne. Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego nie został do końca poznany. Daunorubicyna może wpływać na wiązania wewnątrz DNA poprzez wbudowywanie się pomiędzy pary zasad oraz zahamowanie syntezy DNA i RNA przez zaburzenia w matrycy i przeszkody steryczne. Daunorubicyna jest najbardziej aktywna w fazie „S” podziału komórkowego, ale nie jest to działanie swoiste dla tej fazy. Oporność krzyżowa komórek nowotworowych została zaobserwowana pomiędzy daunorubicyną i dokсорubicyną.

Wskazania: indukcja remisji ostrej białaczki szpikowej oraz ostrej białaczki limfocytowej.

Stan finansowania: aktualnie w Polsce nie ma zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających daunorubicynę. Daunorubicyna jest finansowana przez NFZ we wnioskowanym wskazaniu (ICD-10: C91.0) w ramach umowy leczenia szpitalne chemioterapia (katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) i dostępna w ramach importu docelowego.

Źródło: AW-3; AW-13

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na podstawie danych uzyskanych od Ekspertów

Ekspert	Stanowisko
	Ostra Białaczka limfoblastyczna u ludzi starszych to ok. 100 nowych zachorowań w ciągu roku (dane z analizy PALG)

Źródło: AW-26

Na podstawie danych uzyskanych z NFZ

Pacjenci z rozpoznaniem ICD-10 C91.0 leczeni idarubicyną (pozajelitowo)	2008	2009	2010
Liczba pacjentów	9	19	16

Źródło: AW-14

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Interwencja:	Zavedos® (idarubicyna)
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne; Antracykliny i związki pochodne; Idarubicyna, (L 01 DB 06)
Mechanizm działania	Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do dokсорubicyny i daunorubicyny.
Przeciwwskazania	Produkt Zavedos jest przeciwwskazany u pacjentów: z nadwrażliwością na idarubicynę lub którykolwiek składnik produktu, inne antracykliny lub antracenodiony; z ciężką niewydolnością wątroby; z ciężką niewydolnością nerek; z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego; z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego; z poważnymi zaburzeniami rytmu serca; z utrzymującą się supresją szpiku kostnego; wcześniej leczonych maksymalną kumulacyjną dawką idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenodionami
Dawkowanie	<u>ALL:</u> w sytuacji gdy, produkt leczniczy Zavedos jest stosowany w monoterapii w leczeniu ALL, dorośli: 12 mg/m ² na dobę, dożylnie przez 3 dni; dzieci: 10 mg/m ² na dobę, dożylnie, przez 3 dni.

Interwencja:	Zavedos® (idarubicyna)
	Konieczne jest dostosowanie sugerowanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego chorego, a w przypadku leczenia skojarzonego do dawek pozostałych leków cytotoksycznych.
Wielkość opakowań	Fiolka o pojemności 5 ml (5 mg idarubicyny) oraz 10 ml (10 mg idarubicyny).

Źródło: AW-5; AW-6

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Zavedos® (5 mg; 10 mg)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce (5 mg; 10 mg): 14.07.1993

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia (5 mg; 10 mg): 27.05.2005, 6.06.2005

Nr pozwolenia (5 mg; 10 mg): R/2361; R/2362.

Źródło: AW-5; AW-6

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Polska

Zavedos® (5 mg; 10 mg), 2008

- ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL ang. *acute nonlymphocytic leukemia*; określana również, jako ostra białaczka szpikowa – AML ang. *acute myeloid leukemia*). Idarubicyna powoduje remisję zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię;
- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL - ang. *acute lymphocytic leukemia*) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.**

Źródło: AW-5; AW-6

Idarubicin TEVA (idarubicin hydrochloride) (1mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, zarejestrowana w 2010 r.) jest wskazana w:

- leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML ang. *acute myeloid leukemia*). Ten rodzaj białaczki nazywano wcześniej ostrą białaczką nieлимfoblastyczną (ANLL ang. *acute nonlymphocytic leukemia*) u osób dorosłych w celu uzyskania remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów lub u pacjentów z nawrotem lub oporną postacią białaczki;
- w leczeniu nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej, jako lek drugiego rzutu u dorosłych i dzieci.**

Źródło: AW-15

Australia, 2009

Zavedos® (idarubicin hydrochloride), roztwór do wstrzykiwań (5 mg/5 mL i 10 mg/10 mL)

Zavedos® (idarubicin hydrochloride), kapsułki, 5, 10 i 25 mg, butelka

Zavedos® jest wskazany do stosowania w ostrej białaczkę szpikowej (AML ang. *acute myeloid leukemia*) u dorosłych w indukcji remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów lub u pacjentów z nawrotem lub oporną postacią białaczki. Zavedos w kapsułkach jest wskazany zawsze gdy podanie dożylnie nie jest uznawane za właściwe. Zavedos może być stosowany w chemioterapii skojarzonej z innymi środkami cytotoksycznymi.

Źródło: AW-16

Kanada, 2009

Idarubicyna podawana dożylnie w monoterapii lub w chemioterapii skojarzonej z innymi środkami cytotoksycznymi jest wskazana w:

- ostrej białaczkę nieлимfocytowej (ANLL ang. *acute non-lymphocytic leukemia*) u dorosłych w indukcji remisji terapii pierwszego rzutu lub w indukcji remisji u pacjentów z nawrotem lub oporną postacią białaczki;
- Ostra białaczka limfocytowa (ALL ang. *acute lymphocytic leukemia*) jako druga linia leczenia u dorosłych i dzieci.**

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

U pacjentów powyżej 60 roku życia, którzy byli w trakcie leczenia indukcyjnego, częściej występowała: zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu, poważny ból w klatce piersiowej, zawał mięśnia sercowego i bezobjawowego spadku LVEF (ang. left ventricular ejection fraction - frakcja wyrzutowa lewej komory) w porównaniu do młodszych osób.

Źródło: AW-17

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek**Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej.**

Źródło: AW-1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie**Wg opinii ekspertów:**

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Ostra Białaczka limfoblastyczna u ludzi starszych to ok. 100 nowych zachorowań w ciągu roku (dane z analizy PALG)

Źródło: AW-26

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

AOTM nie jest w posiadaniu takich informacji.

2.3.2. Komparatory**Wg analizy efektywności klinicznej Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:**

Daunorubicyna.

Szczegółowy opis komparatorów [\[patrz pkt. 2.2.2.1\]](#)

Źródło: AW-8

Wg opinii ekspertów:

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Schemat EVAP (epirubicyna, winkrystyna, l-asparginaza, prednizon)

Źródło: AW-26

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu**Wg opinii ekspertów:**

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Schemat EVAP opracowany przez PALG stosowany jest od 2007 roku

Źródło: AW-26

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję**Wg opinii ekspertów:**

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Schemat EVAP

Źródło: AW-26

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

Wg opinii ekspertów:

Ekspert	Stanowisko
	Schemat EVAP

Źródło: AW-26

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

Wg opinii ekspertów:

Ekspert	Stanowisko
	Schemat EVAP

Źródło: AW-26

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

Wg opinii ekspertów:

Ekspert	Stanowisko
	Schemat EVAP

Źródło: AW-26

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

Stanowiska Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa Agencji w rozpatrywanym problemie zdrowotnym:

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Produkt leczniczy	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	Atriance® (nelarabina)	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.
Stanowisko nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.	Evoltra® (klofarabina)	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.
Stanowisko nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.	Glivec® (imatynib)	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie <u>ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+)</u> przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”. „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.

Źródło: AW-27, AW-28, AW-29

3. Opinie ekspertów

Ekspert	Stanowisko
	<p>Schemat indukujący remisję białaczki z idarubicyną został w br. zarekomendowany przez PALG u chorych w starszym wieku. Schemat ten opracowany został przez European Leukemia Net i uwzględnia antracyklinę (idarubicynę) o najmniejszym działaniu kardiotoksycznym.</p> <p>Idarubicyna jest lekiem nowej generacji wykazującym mniejsze działanie kardiotoksyczne dlatego uważa się, że jej stosowanie u chorych w starszym wieku wiąże się z najmniejszym ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego.</p>

Źródło: AW-26

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

PUO Polska Unia Onkologii, 2009

A. Dorośli:

Leczenie ALL jest oparte na intensywnej polichemioterapii. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytotatyków, 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. 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).

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). W przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym stosuje się leczenie drugiej linii, na przykład **FLAM** (fludarabina, mitoksantron, arabinozyd cytozyny). Protokół dotyczący leczenia ALL w razie oporności lub wczesnych nawrotów (FLAM) funkcjonuje w ramach Programu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).

Leczenie poremisyjne: w grupie standardowego ryzyka można stosować leczenie podtrzymujące przez 2 lata: 6–merkaptopuryna codziennie, metotreksat raz w tygodniu (czasem należy dostosować dawki w zależności od leukocytozy); co 6 tygodni: **antracyklina**, winkrystyna i prednizon.

Źródło: AW-12

B. Dzieci:

W skład wszystkich nowoczesnych protokołów leczenia wchodzi następujące fazy: indukcja, wczesna konsolidacja, późna intensyfikacja remisji, postępowanie zapobiegające rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowanie podtrzymujące remisję. Leczenie ALL jest odmienne w grupach mniejszego i większego ryzyka.

Leczenie indukujące remisję oraz konsolidacyjne

Obecnie w Polsce w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków u pacjentów nowozdiagnozowanych stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2002 oparty na strategii BFM. Zastosowane bloki chemioterapii różnią się w zależności od tego, do której grupy ryzyka przypisano pacjenta. W leczeniu indukcyjnym zastosowany protokół I który zawiera w schemacie **daunorubicynę**. W terapii reindukcji mają zastosowanie alternatywnie protokół II lub III, które zawierają w schemacie **doksyubicynę**. W fazie konsolidacji zastosowany blok HR-2 także zawierają **daunorubicynę**, stosowany jest wyłącznie w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Źródło: AW-18

Leczenie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej

W tej sytuacji stosuje się protokół stosowany w większości krajów europejskich tj. BFM ALL– REZ 2002. Na podstawie jego zaleceń chorzy z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej są kwalifikowani do jednej z czterech grup ryzyka (S1-S4). Wyłącznie w fazie konsolidacji we wszystkich czterech grupach ryzyka stosuje się blok R2 zawierający w schemacie **daunorubicynę**.

Brak odpowiedzi na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których na początku 5 bloku (2 blok R2) nie uzyskano pełnej remisji. W takim przypadku można podjąć próbę zastosowania terapii ratującej w postaci protokołu IDA-FLAG.

Źródło: AW-19

Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), 2010

Chorzy powyżej 55 r.ż.

W przypadku leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia schemat leczenia różni się zasadniczo od tego stosowanego u chorych, u których nie wykryto obecności tego chromosomu.

U chorych, u których nie stwierdzono obecności chromosomu Filadelfia w ramach leczenia pierwszego rzutu zastosowanie znajduje schemat chemioterapeutyczny zawierający **idarubicynę**. Druga linia leczenia w tej grupie chorych to leczenie paliatywne.

Źródło: AW-7

Stany Zjednoczone

National Cancer Institute (NCI), 2010

A. Dorośli:

1. Chorzy wcześniej nieleczeni

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%.

2. Chorzy z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną

U chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których doszło do nawrotu choroby po leczeniu chemioterapią i leczeniu podtrzymującym, należy rozważyć reindukcję wraz z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego. Chorzy, u których nie ma zgodności w zakresie antygenów HLA są odpowiednimi kandydatami do wzięcia udziału w badaniach klinicznych obejmujących autotransplantację, immunomodulację oraz innowacyjne chemioterapeutyki lub leki biologiczne. Niskie dawki radioterapii powinny zostać rozważone, jako leczenie paliatywne u chorych ze stwierdzonymi nawrotami z lub bez zmian poza centralnym układem nerwowym.

Źródło: AW-40; AW-41 (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page7/>; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page5/>)

B. Dzieci:

1. Leczenie indukujące remisję u nowozdiagnozowanych chorych

U chorych z grupy wysokiego ryzyka stosuje się intensywniejszą terapię (cztery lub pięć leków), która może przynieść poprawę wskaźnika przeżycia wolnego od zdarzeń. Terapia indukcyjna u tych chorych zazwyczaj składa się ze schematów zawierających: **antracykliny (np. daunorubicyna)** w połączeniu z winkrystyną, prednizonem/deksametazonem oraz L-asparaginazą. Dla chorych z grup o standardowym lub niskim ryzyku terapia składająca się z czterech leków nie jest konieczna, pod warunkiem zastosowania odpowiednich terapii postindukcyjnych (terapia konsolidacyjna i podtrzymująca). Terapia indukcyjna w grupie chorych wysokiego ryzyka jest również bardziej intensywna w porównaniu do schematów terapeutycznych w grupie standardowego ryzyka i zazwyczaj składa się z wyższych skumulowanych dawek wielu leków, zawierających **antracykliny** i/lub preparaty alkilujące.

2. Leczenie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej

U chorych z B-komórkową ALL wcześniejszy nawrót choroby jest gorszym czynnikiem prognostycznym niż nawrót późniejszy, jak również wznowy szpikowe rokują gorzej niż izolowane wznowy pozaszpikowe.

Początkowe leczenie wznowy szpikowej ALL składa się z terapii indukcyjnej do osiągnięcia drugiej remisji całkowitej i składa się z czterech leków (jest to terapia podobna do tej podawanej chorym z nowozdiagnozowaną ALL o wysokim ryzyku) lub alternatywnego schematu leczenia składającego się

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

z wysokich dawek metotreksatu oraz wysokich dawek cytarabiny. W leczeniu chorych z licznymi nawrotami oraz oporną na leczenie ALL stosuje się schematy zawierające inne kombinacje leków (np. klofarabina, cyklofosfamid i etopozyd).

Leczenie wznowy pozaszpikowej. Standardowym podejściem w leczeniu wznowy w jądrach jest zastosowanie chemioterapii połączonej z radioterapią. W leczeniu wznowy w OUN zastosowanie ma agresywna terapia systemowa i dooponowa terapia z radioterapią głowy lub na oś mózgowordzeniową (szczególnie u chorych, u których nie zastosowano radioterapii w trakcie trwania pierwszej remisji).

Źródło: AW-42 (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/Patient/page5>)

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja

Haute Autorité de Santé (HAS), 2006

Produkt leczniczy Zavedos® (idarubicin hydrochloride) w dawkach 5 mg, 10 mg, 25 mg w postaci kapsułek został wpisany na listę leków refundowanych (poziom refundacji: 100%) i finansowany ze środków ubezpieczenia zdrowotnego (już nie tylko wyłącznie do stosowania w szpitalu) we wskazaniu: **ostra białaczka szpikowa** bez hiperleukocytozy, identyfikowana zgodnie z klasyfikacją FAB, z wyłączeniem AML3, u pacjentów powyżej 60 roku życia oraz w następujących przypadkach gdy:

- istnieją przeciwwskazania do chemioterapii dożylną i/lub długi pobyt w szpitalu,
- ryzyko związane z występowaniem przedłużonej aplazji jest większe niż potencjalne korzyści.

Źródło: AW-20

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna idarubicyna (proszek do roztworu do iniekcji) jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów NFZ – w ramach umowy leczenia szpitalne w zakresie chemioterapia, umowa ta jest realizowana w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacji oraz hospitalizacji jednodniowej.

Lp	Kod substancji czynnej CH	Nazwa substancji czynnej	droga podania		wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2010 jednostki leku [pkt.]	Maksymalna dawka dzienna zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych
1	5.08.03.0000382	Idarubicin	inj	za	1	mg	9,2436	45 mg/m ²

Źródło: AW-13

Tabela. Rozpoznania wg ICD-10 dotyczące stosowania substancji czynnej idarubicyna w chemioterapii nowotworów

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
Idarubicin	C47	Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego
	C47.0	Nerwy obwodowe głowy, twarzy i szyi
	C47.1	Nerwy obwodowe kończyny górnej łącznie z barkiem
	C47.2	Nerwy obwodowe kończyny dolnej łącznie z biodrem
	C47.3	Nerwy obwodowe klatki piersiowej
	C47.4	Nerwy obwodowe brzucha
	C47.5	Nerwy obwodowe miednicy
	C47.6	Nerwy obwodowe tułowia, nieokreślone
	C47.8	Zmiana przekraczająca granice nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego
	C47.9	Nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone
	C48	Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
	C48.0	Przestrzeń zaotrzewnowa
	C48.1	Określona część otrzewnej
	C48.2	Otrzewna, nieokreślona
	C48.8	Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
	C49	Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich
	C49.0	Tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi
	C49.1	Tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem
	C49.2	Tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem
	C49.3	Tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej
	C49.4	Tkanka łączna i tkanka miękka brzucha
	C49.5	Tkanka łączna i tkanka miękka miednicy
	C49.6	Tkanka łączna i tkanka miękka tułowia, nieokreślona
	C49.8	Zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej
	C49.9	Tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone
	C74	Nowotwór złośliwy nadnerczy
	C74.0	Kora nadnerczy

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
	C74.1	Rdzeń nadnerczy
	C74.9	Nadnercze, nieokreślone
	C76	Nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych
	C76.0	Głowa, twarz i szyja
	C76.1	Klatka piersiowa
	C76.2	Brzuch
	C76.3	Miednica
	C76.4	Kończyna górna
	C76.5	Kończyna dolna
	C76.7	Inne niedokładnie określone umiejscowienie
	C76.8	Zmiana przekraczająca granice innych i niedokładnie określonych umiejscowień
	C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezłośliwych
	C85.0	Mięsak limfatyczny
	C85.1	Chłoniak z komórek b, nieokreślony
	C85.7	Inne określone postacie chłoniaka niezłośliwego
	C85.9	Chłoniak niezłośliwy, nieokreślony
	C91	Białaczka limfatyczna
	C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
	C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
	C91.2	Podostra białaczka limfocytowa
	C91.3	Białaczka prolimfocytarna
	C91.4	Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)
	C91.5	Białaczka dorosłych z komórek t
	C91.7	Inna białaczka limfatyczna
	C91.9	Białaczka limfatyczna, nieokreślona
	C92	Białaczka szpikowa
	C92.0	Ostra białaczka szpikowa
	C92.1	Przewlekła białaczka szpikowa
	C92.2	Podostra białaczka szpikowa
	C92.3	Mięsak szpikowy
	C92.4	Ostra białaczka promielocytowa
	C92.5	Ostra białaczka szpikowo-monocytoza
	C92.7	Inna białaczka szpikowa
	C92.9	Białaczka szpikowa, nieokreślona
	C93	Białaczka monocytoza
	C93.0	Ostra białaczka monocytoza
	C93.1	Przewlekła białaczka monocytoza
	C93.2	Podostra białaczka monocytoza
	C93.7	Inna białaczka monocytoza
	C93.9	Białaczka monocytoza, nieokreślona
	C94	Inne białaczki określonego rodzaju
	C94.0	Ostra czerwienica i białaczka erytroblastyczna(erytroleukemia)
	C94.1	Przewlekła czerwienica
	C94.2	Ostra białaczka megakarioblastyczna
	C94.3	Białaczka z komórek tucznych

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
	C94.4	Ostra szpikowica uogólniona
	C94.5	Ostre zwłóknienie szpiku
	C94.7	Inna określona białaczka
	C95	Białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
	C95.0	Ostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
	C95.1	Przewlekła białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
	C95.2	Podostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
	C95.7	Inna białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
	C95.9	Białaczka, nieokreślona
	C96	Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
	C96.0	Choroba letterera-siwego
	C96.1	Histiocytoza złośliwa
	C96.2	Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych
	C96.3	Prawdziwy chłoniak histiocytarny
	C96.7	Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
	C96.9	Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone
	D46	Zespoły mielodysplastyczne
	D46.0	Oporna niedokrwistość bez syderoblastów
	D46.1	Oporna niedokrwistość z syderoblastami
	D46.2	Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
	D46.3	Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów ztransformacją
	D46.4	Oporna niedokrwistość, nieokreślona
	D46.7	Inne zespoły mielodysplastyczne
	D46.9	Zespół mielodysplastyczny, nieokreślony

Źródło: AW-24

Ponadto przedstawiono informacje uzyskane od NFZ nt. substancji czynnych stosowanych w leczeniu pacjentów z ALL (ICD-10 C91.0) w roku 2008, 2009, 2010:

- wyboldowano leki, dla których wartość terapii []
- na niebiesko zostały zaznaczone leki, które zgodnie z katalogiem chemioterapii mogą być stosowane w ALL;
- pochyłą kursywą zaznaczono substancje czynne, które w analizie problemu decyzyjnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego zostały zdefiniowane jako potencjalne komparatory dla technologii wnioskowanej.

Substancja czynna	Wartość zrealizowanej terapii [zł]		Liczba pacjentów	
	2008	2009	2008	2009
Acidum Levofolinicum				
Asparaginasum				
Bleomycin sulphate				
Calcii folinas (doustnie)				
Calcii folinas (pozajelitowo)				
Carboplatinum				
Chemioterapia niestandardowa				
Chlorambucilum (doustnie)				
Chlormethinum				

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Ciclosporinum	■	■	■	■	■	■
Cisplatinum	■	■	■	■	■	■
Cladribinum	■	■	■	■	■	■
Cyclophosphamidum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Cyclophosphamidum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Cytarabinum	■	■	■	■	■	■
Cytarabinum deopcyte	■	■	■	■	■	■
Dacarbazinum	■	■	■	■	■	■
Darbepoetin alfa	■	■	■	■	■	■
<i>Daunorubicinum</i>	■	■	■	■	■	■
Dexrazoxani hydrochloridum	■	■	■	■	■	■
<i>Doxorubicini liposomani pegylowana</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Doxorubicini liposomanum</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Doxorubicini liposomani pegylowana</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Epirubicinum</i>	■	■	■	■	■	■
Erlotinib (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Erythropoetinum	■	■	■	■	■	■
Etoposidum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Etoposidum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Filgrastimum	■	■	■	■	■	■
Fludarabinum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Fludarabinum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Hydroxycarbamidum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Idarubicinum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Ifosfamidum	■	■	■	■	■	■
Interferonum alfa 2A; 2B	■	■	■	■	■	■
Lenograstimum	■	■	■	■	■	■
Lomustimum	■	■	■	■	■	■
Melphalanum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Melphalanum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Mercaptopurinum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Mesnum	■	■	■	■	■	■
Methotrexatum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Methotrexatum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Mitomycinum	■	■	■	■	■	■
Mitoxantronum	■	■	■	■	■	■
Ondasetronum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Ondasetronum (pozajelitowo)	■	■	■	■	■	■
Oxaliplatin	■	■	■	■	■	■
Pegasparagasum	■	■	■	■	■	■
Pegfilgrastim	■	■	■	■	■	■
Procarbazinum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Rasburicasum	■	■	■	■	■	■
Rituximabum	■	■	■	■	■	■
Thalidomide (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Tioguaninum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Tretnoinum (doustnie)	■	■	■	■	■	■
Vinblastinum	■	■	■	■	■	■
Vincristinum	■	■	■	■	■	■
Vindesinum	■	■	■	■	■	■

Źródło: AW-14

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

Państwo	Poziom refundacji Zavedos® i.v.		Źródło danych
	5 mg	10 mg	
Szwecja	Tak	Tak	http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/
Szwajcaria	Brak danych	Brak danych	http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?Id=eafa24b6-9f38-4468-9142-bd431af0fd41&lang=de&MonType=fi
Dania	Brak danych	Brak danych	http://medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2
Czechy	Tak	Tak	http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
Słowacja	100%	100%	http://www.sukl.sk/
Nowa Zelandia	100%	100%	[AW-21]
Finlandia	Brak refundacji	Brak refundacji	http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication
Australia*	100%	100%	http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8531B-2446R-8530Y-2448W

*dot. leku Zavedos®, wydawany za odpłatnością ryczałtową w wysokości 34.20\$.

Źródło: Opracowanie własne Analityków

W tabeli poniżej przedstawiono informacje uzyskane od podmiotu odpowiedzialnego dotyczące refundacji produktu Zavedos® dla dwóch wskazań: ostra białaczka limfoblastyczna oraz ostra białaczka nielinfoblastyczna.

Państwo	Poziom refundacji Zavedos® i.v.		
	5 mg	10 mg	UWAGI
Austria	NIE	NIE	-
Cypr	100%	brak na rynku	-
Czechy	84,39%	88,43%	Preskrypcja ograniczona do lekarzy za specjalizacją: onkologia i hematologia
Estonia	100%	100%	-
Finlandia	NIE	NIE	-
Francja	100%	100%	-
Grecja	100%	100%	-
Hiszpania	TAK	TAK	Współpłacenie pacjenta do poziomu 10% ceny; lek szpitalny, wymagana wcześniejsza zgoda na refundację
Holandia	100%	100%	-
Irlandia	100%	100%	-
Litwa	NIE	NIE	-
Łotwa	NIE	NIE	-
Malta	100%	-	Tylko w leczeniu szpitalnym
Niemcy	100%	100%	-
Norwegia	NIE	NIE	-
Portugalia	brak na rynku	brak na rynku	-
Rumunia	100%	100%	-

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Słowacja	100%	100%	Preskrypcja ograniczona do lekarzy za specjalizacją: onkologia i hematologia
Słowenia	100%	100%	-
Szwecja	100%	100%	-
Węgry	TAK (0%)	TAK (0%)	Lek szpitalny finansowany z odrębnego budżetu niż budżet refundacyjny. Wymieniony na liście produktów refundowanych z zerową stawką refundacji. Brak współpłacenia pacjenta za lek podany w ramach leczenia szpitalnego
Wielka Brytania	100%	100%	-
Włochy	100%	100%	-

Źródło: AW-38

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W analizie przedłożonej przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, dodatkowo przeszukano bazy National Cancer Institute (NCI); Centre for Reviews and Dissemination (CRD), American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association, National Institutes of Health, Current Controlled Trials Register, Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA).

Tabela. Metodologia opracowania przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Źródło i rok publikacji	Cel opracowania	Data ostatniego wyszukiwania	Kryteria włączenia dowodów naukowych
Analiza Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, 2010 r. [AW-8]	„...ocena skuteczności i bezpieczeństwa idarubicyny (Zavedos®) w leczeniu dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> .”	08.11.2010 r.	<p>Populacja: Chorzy ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną – dorośli i dzieci, bez chromosomu Filadelfia*</p> <p>Interwencja: idarubicyna</p> <p>Komparatory: dowolna antracyklina (spośród finansowanych w Polsce)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania eksperymentalne; ▪ badania obserwacyjne; ▪ badania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy) ▪ publikacje w językach: angielski, niemiecki, francuski, polski.

* Postaci ALL z chromosomem Filadelfia nie uwzględniano w analizie z uwagi na inne postępowanie terapeutyczne

Selekcja odnalezionych badań: W wyniku przeszukania 3 głównych baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1 161 publikacji. Po analizie na podstawie tytułów i streszczeń do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów i w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia zakwalifikowano 53 badania. Ostatecznie zidentyfikowano 6 publikacji spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo w wyniku przeszukania referencji odnalezionych publikacji do analizy włączono 1 dodatkowe badanie. Ostatecznie zidentyfikowano 7 publikacji (6 badań) spełniających kryteria włączenia.

Metodologia badań włączonych do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (tabela poniżej):

Tabela. Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Populacja	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań	
Dorośli								
Thomas 2004 [AW-36]	mediana 5,2 roku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 15-55 lat; ▪ Nieleczona ALL (z wyjątkiem ALL z dojrzałych komórek B); ▪ Brak wcześniejszej choroby nowotworowej; ▪ Brak wcześniejszej choroby psychicznej. 	bd	N= 922***	IDA + VIN + CTX + PRED vs DAU + VIN + CTX + PRED	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowita remisja(CR); ▪ Odsetek chorych, u których leczenie się nie powiodło; ▪ Śmiertelność związana z przeszczepem (TRM) ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas wolny od choroby; ▪ Działania niepożądane. 	RCT, IIA, Jadad: 2/5 Sponsor: Ministere de l'Emploi et de la Solidarite, Francja	
Dzieci								
CCG-1884 (Feig 1996, Feig 1997) [AW-31, AW-33]	mediana czasu obserwacji 37 miesięcy**	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót ALL w trakcie terapii pierwszego rzutu, albo w ciągu jednego roku od jej zakończenia; ▪ Chorzy poniżej 21 roku życia w trakcie wstępnej diagnozy i powyżej 1 roku w momencie włączenia do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Izolowana wznowa pozaszpikowa; ▪ Wznowa mieszana (współwystępowanie wznowy szpikowej i pozaszpikowej); ▪ Przyjęcie dawki większej niż 300 mg/m² antracyklin w trakcie terapii pierwszego rzutu; ▪ Poważne zaburzenia funkcji głównych narządów (np. układ sercowo-naczyniowy, płuca, nerki, przewód pokarmowy). 	<u>Grupa badana</u> *: 44 <u>Grupa kontrolna</u> *: 48	IDA + VIN + L-asp + PRED vs DAU + VIN+ L-asp + PRED	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas wolny od zdarzeń (EFS); ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas wolny od objawów choroby (DFS); ▪ Odsetek chorych, którzy osiągnęli remisję w fazie indukcji (M1 – szpik w normie, z trzyliniowym dojrzewaniem komórek i mniej niż 5% blastów); ▪ Śmiertelność w fazie indukcji i w trakcie remisji; ▪ Występowanie nawrotów w trakcie remisji; ▪ Odsetek chorych, u których wystąpiła toksyczność hematologiczna w stopniu: 3. i 4. w trakcie terapii podtrzymującej; ▪ Względna częstość występowania zdarzeń (ang. relative event rate). 	RCT, IIA Jadad: 3/5 Sponsor: Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institutes of Health,	
					28/62			28/62

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Feig 1992 [AW-32]	Ocena szpiku w 14 i 28 dniu terapii	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek > 12 mies.; ▪ Diagnoza ALL przed ukończeniem 21 lat; ▪ Wznowa szpikowa w trakcie trwania poprzedniej terapii lub w ciągu 12 mies. od jej zakończenia; ▪ Brak istotnych zaburzeń funkcjonowania ważnych organów; ▪ Dozwolone było włączanie chorych z uprzednią lub współistniejącą białaczką pozaszpikową. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsza terapia idarubicyną; ▪ Kumulacyjna dawka antracyklin > 300 mg/m². 	<p><u>Grupa badana:</u> 22</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 69</p>	<p>IDA + VIN + L-asp + PRED vs DAU + VIN + L-asp + PRED</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja całkowita (CR) ▪ Zgony w trakcie indukcji; ▪ Osiągnięcie prawidłowej liczby neutrofilii i płytek krwi; ▪ Ciężkie działania niepożądane; ▪ Spadek czynności krwiotwórczej; ▪ Hospitalizacje. 	<p>Dwuramienne, eksperymentalne, nierandomizowane, IIC</p> <p>Jadad: 1/2</p> <p>Granty z: Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institutes of Health.</p>
Bernstein 1997 [AW-30]	Chorzy otrzymywali max 18 cykli terapii podtrzymującej do około 21 dni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek <21 lat w momencie diagnozy; ▪ Druga lub kolejna wznowa szpikowa lub oporność na terapię indukcyjną; ▪ Dozwolone włączanie chorych z współistniejącym zajęciem OUN; ▪ Oczekiwana długość życia ≥4 tyg.; ▪ Brak ciężkich niekontrolowanych infekcji; ▪ Chory leczony ambulatoryjnie przez co najmniej 50% czasu; ▪ Waga powyżej trzeciego percentyla dla wieku; ▪ Nie stosowanie innych leków p/nowotworowych w trakcie trwania badania; ▪ Powrót do zdrowia po wcześniejszej terapii; ▪ Prawidłowe funkcjonowanie wątroby i nerek; ▪ Całkowita dawka stosowanych wcześniej antracyklin mniejsza niż 300 mg/m²; ▪ Praca serca w normie; ▪ Chorzy, którzy otrzymali wyższe całkowite dawki antracyklin niż dopuszczalne mogli być włączeni do badania jeśli pojemność minutowa serca w normie i nie występują objawy ze strony serca. 	bd	<p><u>Grupa badana:</u> 82</p>	<p>IDA + Ara-C + G-CSF</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Działania niepożądane; ▪ Zgony. 	<p>Jednoramienne, Prospektywne, IVA</p> <p>NICE: 6/8 NOS: 6/9</p>
Giona 1997 [AW-34]	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek < 15 lat w momencie diagnozy; ▪ Pierwsza wznowa szpikowa w ciągu 30 mies. od pierwszej CR. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blasty SIg+ i/lub izolowana wznowa pozaszpikowa. 	<p><u>Grupa badana:</u> 73</p>	<p>IDA + Ara-C + PRED</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Działania niepożądane; ▪ Czas od zakończenia indukcji do uzyskania prawidłowej liczby komórek krwi 	<p>Jednoramienne, Prospektywne, IVA</p> <p>NICE: 7/8 NOS: 6/9</p>

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

							Sponsor: AIRC (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro), Milano; CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche), AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie).
Neuendank 1997 [AW-35]	Ocena wyników terapii IDA po 2 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci; ▪ ALL oporna lub pierwsza wznowa szpikowa w okresie do 18 mies. od diagnozy; ▪ Pierwsza wznowa szpikowa T-komórkowej ALL; ▪ Druga lub kolejna wznowa szpikowa. 	▪ bd	<u>Grupa badana:</u> 51	IDA (monoterapia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Działania niepożądane; ▪ Zgony. 	Jednoramienne, Prospektywne, IVA NICE:6/8 NOS:6/9

* tylko populacja z badania Feig 1996; ** dla chorych którzy przeżyli; *** nie podano liczebności w grupach IDA, DAU. W dalszej części autorzy analizy przyjęli założenie o randomizacji 1:1.

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

W odniesieniu do problemu zdrowotnego rozpatrywanego w analizie Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (ostra białaczka limfoblastyczna), w wyniku przeprowadzonego przez AOTM wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials nie odnaleziono badań pierwotnych innych niż uwzględnione w analizie za wyjątkiem badania: *Weiss MA. Treatment of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). Leukemia 1997; 11 Suppl 4:S28-S30*, do którego nie uzyskano dostępu.

W analizie Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego nie zidentyfikowano innych możliwych działań niepożądanych na podstawie danych pochodzących z EMA i FDA.

Analiza kliniczna spełnia formalne wymogi zawarte w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych, z zastrzeżeniami:

- nie opracowano zestawienia umożliwiającego porównanie wyników poszczególnych badań dla określonych punktów końcowych
- nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień;
- nie porównano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną.

Źródło: AW-25

Ocena jakości informacji: Badania randomizowane (*Thomas 2004; CCG-1884*) oraz badanie nierandomizowane dwuramienne (*Feig 1992*) ocenione zostały w skali Jadad, zaś badania nierandomizowane jednoramienne (*Bernstein 1997, Giona 1997 i Neuendank 1997*) oceniono w skali zaproponowanej przez NOS (max liczba pkt. 9) oraz w skali NICE³ (max liczba pkt. 8). Jakość poszczególnych dowodów naukowych w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych została oceniona wg skali GRADE.

Ocena jakości dowodów naukowych w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych **wg GRADE:**

- jakość wyników: niska bądź bardzo niska.

Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy efektywności klinicznej:

Badanie	Thomas 2004	CCG-1884	Feig 1992
WYNIK wg skali Jadad	2/5	3/5	1/5

Ocena jakości badań nierandomizowanych włączonych do analizy efektywności klinicznej:

Badanie	Bernstein 1997	Giona 1997	Neuendank 1997
WYNIK wg skali NICE	6/8	7/8	5/8
WYNIK wg skali NOS	6/9	6/9	6/9

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

- I. idarubicyny w leczeniu dorosłych z ALL
- II. idarubicyny w leczeniu dzieci z ALL

Uwagi analityków:

- jakość badania *Thomas 2004* podana w tekście wynosiła 2-3 punkty wg skali Jadad (str. 20 AKL), natomiast w tabeli z charakterystyką badania wyniosła 2 punkty (str. 110 AKL);
- jakość badania *CCG-1884* podana w tekście wynosiła 2 punkty wg skali Jadad (str. 20 AKL), natomiast w tabeli z charakterystyką badania wyniosła 3 punkty (str. 105 AKL);
- badanie *Feig 1992* oceniono wg skali Jadad, pomimo iż nie jest badaniem randomizowanym.

³ Przy ocenie badania bierze się pod uwagę: liczbę ośrodków prowadzących badanie, precyzyjne określenie celu badania, precyzyjne określenie: kryteriów włączenia i wykluczenia, punktów końcowych, poprawność analizy danych, włączanie kolejno pacjentów, jasny opis wyników, podział pacjentów na podgrupy.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Ocenę efektywności klinicznej oparto na badaniach klinicznych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przez Autorów analizy wyszukiwania: *Thomas 2004*; *CCG-1884 (Feig 1996, Feig 1997)*, *Feig 1992*.

Ograniczenia wg Autorów analizy:

- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa idarubicyny było możliwe tylko z daunorubicyną, dla żadnego z pozostałych, przyjętych komparatorów, w związku z brakiem odpowiednich badań, takie porównanie nie było możliwe.
- Ze względu na fakt, że występowanie ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji jest rzadkie, odnalezione dowody cechują się niepewnością.
- W badaniu randomizowanym *Thomas 2004* nie można było jednoznacznie ustalić liczby chorych zrandomizowanych do grup chorych stosujących idarubicynę i daunorubicynę, dlatego też przyjęto założenie o randomizacji 1:1.
- Badanie *Thomas 2004* zostało uwzględnione w analizie pomimo, iż u części chorych zdiagnozowano ALL Ph+ będących grupą bardzo wysokiego ryzyka.
- W badaniu *Feig 1996* autorzy podali dwie różne wartości (26% i 27%) dla jednego parametru (2-letni EFS dla grupy IDA 12,5), nie podając przyczyny takiego stanu.
- Jednym z punktów końcowych w badaniu *Feig 1996* był EFS w grupie DAU. Nie podano jakiego okresu dotyczy ten parametr.
- W badaniu *Feig 1996* nie podano liczby osób poddanych terapii podtrzymującej.
- Zaprezentowano wyniki dla występowania toksyczności hematologicznej w fazie podtrzymującej w postaci odsetków. Niemożliwe było obliczenie istotności statystycznej różnicy.
- W badaniu *Giona 1997* w przypadku niektórych działań niepożądanych podana została liczba przypadków, nie zaś liczba chorych, u których one wystąpiły.

Źródło: AW-8

W przedstawionej analizie klinicznej dla produktu leczniczego Zavedos® (idarubicyna) przeprowadzono ocenę skuteczności dla porównań:

- Idarubicyna w terapii skojarzonej z chemią vs. daunorubicyna w terapii skojarzonej z chemią;
- Idarubicyna w monoterapii (bad. jednoramienne);
- Idarubicyna w terapii skojarzonej z chemią (bad. jednoramienne).

Problem heterogeniczności badań

Schematy chemioterapeutyczne zastosowane w badaniach włączonych do analizy cechowały się znaczną różnorodnością. Włączone do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównań uzyskanych wyników oraz metaanalizy (patrz tabela poniżej).

Tabela. Porównanie badań włączonych do AKL

Badanie	Wiek (lata)*	Populacja	Stadium choroby	Interwencje porównywane	Faza	Dawka	
Dorośli							
Thomas 2004 [AW-36]	33 lata (15-55 lat)	N= 922***	Nowozdiagnozowana	IDA w schemacie vs DAU w schemacie	Indukcja	IDA: 9 mg/m ² (4 dni) vs DAU: 30 mg/m ² (5 dni)	
Dzieci							
CCG-1884 (Feig 1996, Feig 1997) [AW-31, AW-33]	Feig 1996	Feig 1996	Feig 1996	IDA w schemacie vs DAU w schemacie	indukcja	IDA: 10-12,5 mg/m ² (3 dni)	
	<u>Grupa badana:</u> < 4 lat: 20,5% 4-9 lat: 47,7% 10+ lat: 31,8% <u>Grupa kontrolna:</u> < 4 lat: 14,6% 4-9 lat: 52,1% 10+ lat: 33,3%	<u>Grupa badana*:</u> 44 <u>Grupa kontrolna*:</u> 48	Nawrót			DAU: 45 mg/m ² (3 dni)	
	Feig 1997	Feig 1997	Feig 1997		IDA w schemacie vs DAU w schemacie	I faza podtrzymująca	IDA: 10-12,5 mg/m ² (1 dzień)
	<u>Przeszczep**:</u> < 4 lat: 21,1% 4-9 lat: 63,2% 10+ lat: 15,7% <u>Chemioterapia podtrzymująca (IDA + DAU)**:</u> < 4 lat: 9,1% 4-9 lat: 57,6% 10+ lat: 33,3%	<u>Przeszczep:</u> 19 <u>Chemioterapia podtrzymująca (IDA + DAU):</u> 33	po uzyskaniu drugiej remisji				DAU: 45 mg/m ² (1 dzień)

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Feig 1992 [AW-32]	Grupa badana: 6 lat (1-17 lat) Grupa kontrolna: 8 lat (1-20 lat)	Grupa badana: 22 Grupa kontrolna: 69	Nawrót	IDA w schemacie vs DAU w schemacie	indukcja	IDA: 10 mg/m ² /tydz. (3 dni)*** DAU: 30 mg/m ² /tydz. (3 dni)
Bernstein 1997 [AW-30]	< 21 lat	Grupa badana: 82	Druga lub kolejna wznowa szpikowa lub oporność na terapię indukcyjną	IDA w schemacie	Indukcja reindukcja	IDA: 5 mg/m ² (6 dni)
					podtrzymująca II	IDA: 5 mg/m ² (3 dni) ****
Giona 1997 [AW-34]	8 lat (1,5-17,4 lat)	Grupa badana: 73	Pierwsza wznowa	IDA w schemacie	indukcja	IDA: 5 mg/m ² (6 dni)
Neuendank 1997 [AW-35]	9 lat (1-16 lat)	Grupa badana: 51	Pierwsza wznowa: n=37; Druga wznowa: n=13; Trzecia wznowa: n=1	IDA (monoterapia)	indukcja	IDA: 24 mg/m ² /d (2 dni)

*mediana (zakres), chyba że podano inaczej; **chorzy, którzy osiągnęli drugą remisję w wyniku terapii indukcyjnej i nie zostali zakwalifikowani do transplantacji szpiku kostnego; *** dawka mogła zostać zwiększana lub zmniejszana o 2,5 mg/m² (max 15 mg/m²) w zależności od występowania, bądź nie występowania niehematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. **** Terapia stosowana naprzemiennie z podtrzymującą I.

W badaniu **Thomas 2004** zarówno idarubicyna (9 mg/m² przez 4 dni), jak i daunorubicyna (30 mg/m² przez 5 dni) były stosowane **w schemacie** z winkrystyną, cyklofosfamidem i prednizonem, **tylko w fazie indukcyjnej**.

W badaniu **Feig 1996** idarubicynę (dawka 10-12,5 mg/m² przez 3 dni) oraz daunorubicynę (45 mg/m² przez 3 dni), stosowano **w schemacie** z winkrystyną, L-asparaginazą i prednizonem **w fazie indukcyjnej** oraz w pojedynczej dawce (10-12,5 mg/m²) z cytarabiną i L-asparaginazą **w pierwszej fazie leczenia podtrzymującego**.

W badaniu **Feig 1992** idarubicyna, jak i daunorubicyna były stosowane **w schemacie** z winkrystyną, L-asparaginazą i prednizonem **w fazie indukcyjnej** jednak dawka daunorubicyny wynosiła 30 mg/m² przez 3 dni, a dawka idarubicyny wynosiła w początkowej fazie badania (3 dni) 10 mg/m², po czym mogła zostać zwiększana lub zmniejszana o 2,5 mg/m² (max 15 mg/m²) w zależności od występowania, bądź nie występowania niehematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4.

W badaniu **Bernstein 1997** idarubicynę stosowano w dawce 5 mg/m² przez 6 dni **w schemacie** z cytarabiną oraz terapią wspomagającą z zastosowaniem G-CSF **w fazie indukcyjnej** oraz **reindukcyjnej**. Z powodu 3 wczesnych zgonów pacjentów, którzy otrzymali dwa 6-dniowe cykle IDA, schemat zmodyfikowano, wprowadzając terapię składającą się z ifosfamidem i etopozydem. Schemat zawierający idarubicynę był jednak nadal stosowany **w leczeniu podtrzymującym** w dawkach takich, jakie zostały użyte w fazie reindukcyjnej, jednak tylko przez 3 dni w cyklu.

W badaniu **Giona 1997** idarubicyna stosowana była w dawce 5 mg/m² przez 6 dni **w schemacie** z cytarabiną i prednizonem **w fazie indukcyjnej**.

W badaniu **Neuendank 1997** idarubicynę stosowano **w monoterapii** w dawce 24 mg/m² na dobę w 48-godzinnym wlewie (łącznie 48 mg/m²) **w fazie indukcyjnej**.

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

We włączonych do Analizy przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego badaniach przedstawiono następujące **definicje punktów końcowych**:

- EFS** – przeżycie wolne od zdarzenia;
DFS – przeżycie wolne od objawów choroby;
OS – przeżycie całkowite;
CR – całkowita remisja;
CR2 – druga remisja całkowita.

Wyniki**I. Idarubicyna w leczeniu dorosłych z ALL**

Thomas 2004***	IDA+ CHEMIA		DAU + CHEMIA		OR/ Różnica median	p
	N**	n (%) / mediana	N**	n (%) / mediana		
Przeżycie wolne od objawów choroby (DFS)	-	Mediana: 31,1	-	Mediana: 18,2	Różnica median: 12,9	BD
Prawdopodobieństwo osiągnięcia trzyletniego DFS	-	(45)	-	(33)	-	NS
Prawdopodobieństwo osiągnięcia pięcioletniego DFS	-	(36)	-	(30)	-	NS
Całkowita remisja (CR)*	461	327 (71)	461	332 (72)	0,95 (0,71; 1,26)	NS
Niepowodzenie terapii*	461	111 (24)	461	120 (26)	0,90 (0,67; 1,21)	NS

*po fazie indukcji; **w badaniu nie podano liczby chorych w grupie IDA i w grupie DAU. Założono zatem, że randomizacja była przeprowadzona według schematu 1:1 i przyjęto równą liczbę chorych w każdej z grup; *** do badania włączano chorych zarówno Ph-, jak i Ph+ (chromosom Filadelfia i/lub rearanżacje BCR-ABL zidentyfikowano u 23% chorych). Nie przedstawiono wyników w podziale na chorych Ph+ i Ph-, zatem wyn ki podane powyżej dotyczą całej próby objętej badaniem.

Thomas 2004:

- CR – definiowano jako poziom neutrofilii powyżej $1,5 \times 10^9/L$, poziom płytek krwi powyżej $150 \times 10^9/L$, badanie szpiku w normie i brak pozaszpikowych ognisk choroby.
- DFS – definiowany jako czas od osiągnięcia CR do nawrotu, zgonu lub ostatniego kontaktu z pacjentem będącym w CR - dla chorych, którzy otrzymali tylko chemioterapię (bez przeszczepu komórek macierzystych).

Uwagi analityków:

- ocenę skuteczności klinicznej idarubicyny w populacji dorosłych oparto na jednym, niskiej jakości badaniu randomizowanym (*Thomas 2004*), uwzględniającym chorych ze zdiagnozowanym ALL Ph+ (obecność chromosomu Ph+ stanowiła kryterium wykluczenia z analizy klinicznej).

II. Idarubicyna w leczeniu dzieci z ALL

1. Badanie CCG-1884 (*Feig 1996* – dzieci z nawrotem choroby; oraz *Feig 1997* – dzieci po uzyskaniu CR2) W badaniu tym, w fazie indukcji, dzieciom z nawrotem ALL podawano chemioterapię w schemacie: winkrystyna + L-asparginaza + prednizon + **idarubicyna (grupa badana)** lub **daunorubicyna (grupa kontrolna)**. Następnie chorzy otrzymywali przejściową terapię podtrzymującą (winkrystyna + metotreksat + L-asparginaza), w trakcie której kwalifikowano chorych do przeszczepu szpiku kostnego. Dzieciom, które nie miały wskazania do wykonania przeszczepu, podawano terapię podtrzymującą, na którą składały się dwie fazy. Faza I: cytarabina + L-asparginaza + **idarubicyna (grupa badana)** lub **daunorubicyna (grupa kontrolna)**. Faza II: winkrystyna + metotreksat + L-asparginaza.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w grupie chorych otrzymujących idarubicynę w terapii skojarzonej z chemią zostały przedstawione w dwojaki sposób:

- IDA 12,5 (dawka 12,5 mg/m²) + CHEMIA vs DAU +CHEMIA;
 - IDA 10 (dawka 10 mg/m²) + CHEMIA vs. DAU +CHEMIA
 - IDA 12,5 vs. IDA 10;
 - łącznie IDA 12,5 + IDA 10 (łącznie) +CHEMIA vs. DAU + CHEMIA – faza II
- } faza I

2. Feig 1992

W badaniu Feig 1992 w trakcie fazy indukcji dzieciom z nawrotem ALL podawano chemioterapię w następującym schemacie: winkrystyna + prednizon + L – asparaginaza + idarubicyna (grupa badana) lub daunorubicyna (grupa kontrolna).

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w grupie chorych otrzymujących idarubicynę w terapii skojarzonej z chemią zostały przedstawione także w dwojaki sposób:

- **IDA 10** (dawka 10 mg/m²) + CHEMIA vs. **DAU** +CHEMIA
 - **IDA 12,5** (dawka 12,5 mg/m²) + CHEMIA vs **DAU** +CHEMIA
 - **IDA 15** (dawka 15 mg/m²) + CHEMIA vs. **DAU** +CHEMIA
 - **IDA 12,5 vs. IDA 10;**
 - **IDA 12,5 vs. IDA 15;**
 - **IDA 10 vs. IDA 15;**
 - łącznie **IDA 15 + IDA 12,5 + IDA 10** (łącznie) +CHEMIA vs. **DAU** + CHEMIA – faza II
- } faza I

Definicje punktów końcowych:

- EFS - definiowano jako: brak odpowiedzi na leczenie lub śmierć w trakcie indukcji; wznowa szpikowa, pozaszpikowa, izolowana lub mieszana bądź zgon w trakcie remisji, w zależności, co wystąpiło jako pierwsze;
- DFS - czas wolny od objawów choroby, gdzie objawy definiowano jako: nawrót białaczki (wznowa szpikowa, pozaszpikowa, mieszana) lub śmierć w trakcie remisji – w zależności, co wystąpiło jako pierwsze (dotyczy jedynie chorych, którzy uzyskali drugą remisję po czterolekowej terapii reindukcji);
- CR2 - druga całkowita remisja w fazie indukcji (M1 – szpik w normie, z trzyliniowym dojrzewaniem komórek i mniej niż 5% blastów);
- OS - przeżycie całkowite od momentu randomizacji.

Tabela. Zestawienie punktów końcowych przedstawionych w analizie Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – IDA vs DAU w leczeniu dzieci z ALL

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	OR (95% CI)	p			
Dru ga całkowita remisja (CR2)								
Feig 1996	IDA 12,5; N=26	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	CR2	19 (73)	1,23 (0,43; 3,56)	NS		
	DAU; N= 48			33 (69)				
	IDA 10; N=18	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU + CHEMIA		13 (72)	1,18 (0,36; 3,92)			
	DAU; N= 48			33 (69)				
	IDA; N=44	IDA vs. DAU (łącznie)		32 (73)	1,21 (0,49; 2,99)			
	DAU; N =48			33(69)				
Feig 1992	IDA; N= 6	IDA 15 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	CR2	3 (50)	1,02 (0,16; 6,53)	NS		
	DAU; N = 69			41 (59,4)				
	IDA; N= 11	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		8 (73)	1,82 (0,44; 7,47)			
	DAU; N = 69			41 (59,4)				
	IDA; N=5	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		4 (80)	2,73 (0,29; 25,75)			
	DAU; N =69			41 (59,4)				
	IDA; N=22	IDA vs. DAU (łącznie)		15 (68)	1,46 (0,53; 4,05)			
	DAU; N =69			41 (59,4)				
	Subpopulacja z zaję tym OUN							
		IDA; N=1		IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	CR2		0 (0)	0,22 (0,00; 14,26)
DAU; N =5		2 (40)						
Prawdopodobieństwo osiągnięcia trzyletniego przeżycia całkowitego (OS)								
Feig 1996	IDA; N=44	IDA vs. DAU (łącznie)	Trzyletnie przeżycie całkowite	10 (23)	1,27 (0,46; 3,50)*	NS		
	DAU; N =48			9 (19)				
Prawdopodobieństwo osiągnięcia czasu wolnego od zdarzeń (EFS)								
Feig 1996	IDA 12,5 N=26	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Roczny EFS	11 (42)	OR =3,18 (1,10;9,20) RD=0,24 (0,02; 0,46), NNT= 5 (3;50)	IS		
	DAU; N= 48			9 (19)				
	IDA 12,5 N=26		Dwuletni EFS	7 (27)			3,17 (0,89; 11,26)	
	DAU; N= 48			5 (10)				
	IDA 12,5; N=26	Trzyletni EFS	4 (15)	1,56 (0,38; 6,41)				
	DAU; N= 48		5 (10)					
	IDA 10; N=18	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU + CHEMIA	Roczny EFS	1 (6)	0,25 (0,03; 2,17)	NS		
	DAU; N= 48			9 (19)				
IDA 10; N=18	Dwuletni oraz trzyletni		1 (6)	0,51 (0,05; 4,65)				

Badanie		Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	OR (95% CI)	p	
	DAU; N= 48	IDA vs. DAU (łącznie)	EFS***	5 (10)	-		
	IDA; N=44		Dwuletni** EFS	8 (19)			
	DAU; N =48			5 (10)			
Subpopulacja pacjentów po transplantacji szpiku							
Feig 1997	IDA; N=7	IDA vs. DAU	Dwuletni EFS	2 (29)	0,48 (0,06; 3,63)	NS	
	DAU; N =11			5 (45)			
	Subpopulacja pacjentów, u których zastosowano terapię podtrzymującą						
	IDA; N=19	IDA vs. DAU	Dwuletni EFS	6 (32)	OR=7,45 (1,26; 44,13) RD=0,32 (0,09; 0,54) NNT= 3 (2 ,11)	IS	
	DAU; N =13			0 (0)			
Prawdopodobieństwo osiągnięcia przeżycia wolnego od objawów (DFS)							
Feig 1996	IDA; N=19	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Dwuletni DFS	7 (39)	OR = 3,27 (0,86; 12,38)	IS****	
	DAU; N =33			5 (16)			
	IDA; N=19		Trzyletni DFS	4 (22)	1,49 (0,35; 6,41)	NS	
	DAU; N =33			5 (16)			
Prawdopodobieństwo występowania nawrotów choroby w trakcie remisji							
Feig 1996	IDA; N=19	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Nawrót choroby	11 (58)	0,52 (0,16; 1,70)	NS	
	DAU; N =33			24 (73)			
	IDA; N=13	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU + CHMIA		10 (77)	1,25 (0,28; 5,60)		
	DAU; N =33			24 (73)			
	IDA; N=32	IDA vs. DAU (łącznie)		21 (66)	0,72 (0,25; 2,06)		
	DAU; N =33			24 (73)			

*do obliczenia parametru OR wykorzystano jedynie procenty, bez zakresów; **od momentu randomizacji; ***odsetki pacjentów, które osiągnęły dwu-lub trzyletni EFS były takie same dlatego przedstawiono jeden wynik; ****autorzy podali, że różnica między grupami jest istotna statystycznie, zaś obliczony parametr OR świadczy o braku istotności

Wśród chorych z grupy DAU o 1,27 niż w grupie IDA razy częściej występowały zdarzenia (dokładny opis zdarzeń znajduje się przy definicji przeżycia wolnego od zdarzeń). Natomiast stosunek występowania zdarzeń pomiędzy grupami IDA 10 i IDA 12,5 wynosił 1 : 1,76 (Feig 1996).

Podsumowanie skuteczności klinicznej idarubicyny

Badanie	Podsumowanie
Dorośli	
Thomas 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza punktów końcowych związanych z osiągnięciem całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz niepowodzeniem leczenia pomiędzy chorymi przyjmującymi w fazie indukcji schemat zawierający idarubicynę lub daunorubicynę wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. ▪ W odniesieniu do przeżycia bez objawów choroby wynik był granicznie nieistotny. ▪ Dla trzy i pięcioletniego DFS z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń nie można było określić znamienności statystycznej wykazanej w badaniu różnicy wyników.
Dzieci	
Feig 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza wyników dla punktów końcowych związanych z całkowitą drugą remisją, przeżywalnością chorych i nawrotem choroby w grupach IDA (IDA, IDA 10 i IDA 12,5) i DAU wykazała w przypadku większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. ▪ Istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku rocznego EFS pomiędzy grupami IDA 12,5 i DAU (przewaga IDA 12,5).
Feig 1997	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki dla dwuletniego EFS w podgrupie pacjentów, u których wykonano przeszczep szpiku nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie osiągnięcia dwuletniego EFS pomiędzy grupami IDA i DAU. Różnica była istotna statystycznie na korzyść IDA w podgrupie pacjentów u których stosowano terapię podtrzymującą.
Feig 1992	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza prawdopodobieństwa osiągnięcia drugiej całkowitej remisji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy żadnymi z analizowanych grup.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Ocenę profilu bezpieczeństwa idarubicyny oparto na 6 badaniach:

- *Thomas 2004* (RCT);
- *CCG-1884* (Feig 1996, Feig 1997) (RCT);
- *Feig 1992* (bad. dwuramiennie nierandomizowane);
- *Bernstein 1997* (bad. jednoramiennie);
- *Giona 1997* (bad. jednoramiennie);
- *Neuendank 1997* (bad. jednoramiennie).

W badaniu *Thomas 2004* do badania włączano chorych zarówno Ph-, jak i Ph+ (chromosom Filadelfia i/lub rearanżacje BCR-ABL zidentyfikowano u 23% chorych). Wyniki dotyczą zatem całej próby objętej badaniem.

W przedstawionej analizie klinicznej dla produktu leczniczego Zavedos® (idarubicyna) przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania dla porównań:

- Idarubicyna w terapii skojarzonej z chemią vs. daunorubicyna w terapii skojarzonej z chemią;
- Idarubicyna w monoterapii;
- Idarubicyna w terapii skojarzonej z chemią.

Wyniki

I. Idarubicyna w leczeniu dorosłych z ALL

Thomas 2004	Szczegółowy etap leczenia	IDA+ CHEMIA		DAU + CHEMIA		p
		N	%	%	N	
Infekcje*	Ocena po fazie indukcji	-	27	11	-	IS
Zapalenie śluzówki jamy ustnej*		-	22	8	-	IS
Hepatotoksyczność*		-	15		-	NS
Krwotok*		-	12		-	NS
Dz. niepożądane ze strony ukł. Pokarmowego*		-	7		-	NS
Neurtoksyczność*		-	7		-	NS
Thomas 2004	Szczegółowy etap leczenia	N	Mediana [dni]		N	p
Liczba neutrofilów co najmniej $0,5 \times 10^9/l$	Ocena po fazie indukcji	455	23	19	456	BD
Liczba płytek krwi co najmniej $50 \times 10^9/l$		455	22	12	456	BD

*w ocenie punktów końcowych nie podano liczby chorych w każdej z grup (łączna liczba chorych wynosiła 911).

II. Idarubicyna w leczeniu dzieci z ALL

Ocenę profilu bezpieczeństwa idarubicyny dla populacji dzieci oceniono na podstawie badań porównujących idarubicynę z daunorubicyną: **Feig 1996 oraz Feig 1992**, a także na podstawie badań jednoramiennych: **Bernstein 1997, Neuendank 1997 i Giona 1997** (schematy terapeutyczne przedstawiono na str. 29-30 Raportu).

Badania Feig 1996 oraz Feig 1992 – szczegółowy schemat terapeutyczny jak i sposób raportowania wyników dotyczących bezpieczeństwa leczenia idarubicyną w skojarzeniu z chemią lub w monoterapii jest tożsamy z podziałem uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej.

We włączonych do analizy bezpieczeństwa badaniach jednoramiennych (**Bernstein 1997, Neuendank 1997 i Giona 1997**), działania niepożądane zostały przedstawione w podziale na stopnie od 1. do 4 wg skali WHO.

Tabela. Zestawienie punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa – IDA vs DAU w leczeniu dzieci z ALL

Badanie		Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	OR (95% CI)	p
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu						
Feig 1996	IDA 12,5; N=26	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Zgony w fazie indukcji	5 (19)	OR= 20,31 (3,07; 134,25)** RD= 0,19 (0,04; 0,35) NNH= 6 (3, 25)	IS
	DAU; N= 48			0 (0)		
	IDA 10; N=18	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU + CHEMIA		1 (6)	39,12 (0,48; 3189,13)**	NS
	DAU; N= 48			0 (0)		
	IDA; N= 44	IDA vs. DAU (łącznie)		6(14)	OR=9,14 (1,76; 47,47)** RD= 0,14 (0,03; 0,24) NNH = 8 (5; 34)	IS
	DAU; N =48			0 (0)		
Feig 1992	IDA 15; N= 6	IDA 15 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Zgony w fazie indukcji	3 (50)	OR=33,35 (3,98; 282,04) RD= 0,47 (0,07; 0,87) NNH = 3 (2; 15)	IS
	DAU; N= 69			2 (3)		
	IDA 12,5; N= 11	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		1 (9)	3,35 (0,28; 40,43)	NS
	DAU; N= 69			2 (3)		
	IDA 10; N= 5	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU + CHEMIA		1 (20)	8,38 (0,62; 113,69)	NS
	DAU; N= 69			2 (3)		
	Subpopulacja z zajęciem OUN					
	IDA 12,5; N= 1	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Zgony w fazie indukcji	1 (100)	OR = 403,43 (2,10; 77 585,45)** RD= 1,0 (0,36; 1,64) NNH = n/d	IS
	DAU; N= 5			0 (0)		
Feig 1996	IDA; N= 19	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Zgony w CR	3 (16)	2,91 (0,44; 19,20)	NS
	DAU; N = 33			2 (6)		
	IDA; N= 13	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		0 (0)	0,24 (0,01; 5,40)	
	DAU; N = 33			2 (6)		
	IDA; N= 32	IDA vs. DAU (łącznie)		3 (9)	1,60 (0,25; 10,29)	
	DAU; N = 33			2 (6)		
Prawdopodobieństwo występowania toksyczności hematologicznej (w stopniu 3. i 4.)*						
Feig 1996	IDA = bd	IDA vs. DAU (łącznie)	Toksyczność hematologiczna w 3. i 4. st. w fazie podtrzymującej	(63)	-	-
	DAU; N= bd			(64)		
Prawdopodobieństwo występowania ciężkich niehematologicznych dz. niepożądanych – infekcje zagrażające życiu						
Feig 1992	IDA 15; N= 6	IDA 15 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Infekcje zagrażające życiu	4 (67)	OR = 7,86 (1,30; 47,34) RD= 0,46 (0,07; 0,85) NNH = 3 (2; 15)	IS
	DAU; N= 69			14 (23)		
	IDA 12,5;	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		8 (73)		

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

	N=11	IDA 10 + CHEMIA vs. DAU + CHMIA		14 (23)	RD= 0,52 (0,24; 0,80) NNH = 2 (2; 5)	
	DAU; N = 69			4 (80)		
	IDA 10; N= 5			14 (23)	OR = 11,79 (3,29; 42,16) RD= 0,55 (0,31; 0,78) NNH = 2 (2; 4)	
	DAU; N = 69	12 (75)				
	IDA; N= 16	14 (23)				
DAU; N = 69	IDA 10 +IDA 12,5 vs. DAU (łącznie)					
Prawdopodobieństwo występowania spadku czynności krwiotwórczych						
Feig 1992	IDA; N= 16	IDA 10 +IDA 12,5 vs. DAU (łącznie)	Spadek czynności krwiotwórczych	16 (100)	9,93 (0,56; 175,21)	NS 0,02***
	DAU; N = 66			51 (77)		
Czas do osiągnięcia prawidłowej liczby neutrofilii i płytek krwi						
Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Badanie (mc)	Mediana [dni] (zakres)	MD (95% CI)	p
Feig 1992	IDA 15; N= 6	IDA 15 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA	Liczba neutrofilii co najmniej 5 x 10 ⁹ /l	30 (19 – 90)	0,00 (95,50; 93,50)	NS
	DAU; N= 69			30 (7 – 180)		
	IDA 12,5 N=11	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		30 (15 – 62)	0,00 (-89,63; 89,63)	
	DAU; N= 69			30 (7 – 180)		
	IDA 10; N=5	IDA 10+ CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		30 (15 – 30)	0,00 (-86,82; 86,82)	
	DAU; N= 69			30 (7 – 180)		
	IDA 15; N= 6	IDA 15 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		9 (6 – 30)	-14,00 (-103,80; 75,80)	
	DAU; N= 69			23 (2 – 180)		
	IDA 12,5; N= 11	IDA 12,5 + CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		21 (2 – 78)	-2,00 (-98,77; 94,77)	
	DAU; N= 69			23 (2 – 180)		
	IDA 10; N=5	IDA 10+ CHEMIA vs. DAU+ CHEMIA		17 (15 – 30)	-6,00 (-95,31; 83,31)	
	DAU; N =69			23 (2 – 180)		
Liczba dni hospitalizacji						
Feig 1992	IDA; N=16	IDA 10 + IDA 12,5 vs. DAU (łącznie)	Czas hospitalizacji [dni]	21 (0 – 65)	14,00 (-23,65; 51,65)	IS 0,001***
	DAU; N = 66			7 (0 – 38)		

*Autorzy badania nie podali liczby chorych, którzy zostali poddani terapii podtrzymującej; **Peto OR; ***wartość podana przez autorów badania;

W publikacji *Feig 1992* podano informację nt. częstości oraz powodów występowania zgonów. Wszystkie zgony były spowodowane przez infekcje. W tym zgony w grupie IDA 10 i IDA 12,5 były spowodowane posocznicą wywołaną przez bakterie *Pseudomonas*.

Tabela. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań jednoramiennych - idarubicyna w leczeniu dzieci z ALL.

Badanie	Punkt końcowy/ Stopień					IDA +/- CHEMIA *****			
						n/N (%)			
						I	II	III	IV
Bernstein 1997 N=82	Infekcje	I	II	III	IV	0 (0)	1 (1)	82 (100)	11 (13)
Neuendank 1997 N=51						3 (6)	21 (41)	11 (22)	0 (0)
Giona 1997 N=73						72 przypadki			
Bernstein 1997 N=82	ANC*	I	II	III	IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
Neuendank 1997 N=51						-			
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Krwotok	I	II	III	IV	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Neuendank 1997 N=51						-			
Giona 1997 N=73						-	10 (14)		
Bernstein 1997 N=82	Zapalenia śluzówki jamy ustnej	I	II	III	IV	0 (0)	3 (4)	15 (18)	4 (5)
Neuendank 1997 N=51						-			
Giona 1997 N=73						-	14 (19)		
Bernstein 1997 N=82	Nudności/wymioty	I	II	III	IV	0 (0)	6 (7)	12 (15)	3 (4)
Neuendank 1997 N=51						7 (14)	16 (31)	5 (10)	0 (0)
Giona 1997 N=73						-	4 (5)		
Bernstein 1997 N=82	Biegunka	I	II	III	IV	1 (1)	6 (7)	8 (10)	1 (1)
Neuendank 1997 N=51						-			
Giona 1997 N=73						-	1 (1)		
Bernstein 1997 N=82	Zapalenia spojówek**	I	II	III	IV	1 (1)	6 (7)	9 (11)	1 (1)
Neuendank 1997 N=51						-			
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Kardiomiopatia/ kardiotoksyczność	I	II	III	IV	1*** (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuendank 1997 N=51						5 (10)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Giona 1997 N=73						0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bernstein 1997 N=82	WBC*	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						2 (4)	3 (6)	12 (24)	34 (67)
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Płytki krwi****	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						2 (4)	4 (8)	27 (53)	18 (35)
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Hemoglobina****	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						1 (2)	15 (29)	26 (51)	8 (16)
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Neurotoksyczność	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						3 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Hepatotoksyczność	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=50						12 (24)	8 (16)	6 (12)	2 (4)
Giona 1997 N=73						-	2 (3)		-
Bernstein 1997 N=82	Nefrotoksyczność	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Zapalenie zęba	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						12 (24)	8 (16)	1 (2)	1 (2)
Giona 1997 N=73						-			
Bernstein 1997 N=82	Gorączka	I	II	III	IV	-			
Neuendank 1997 N=51						-			

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Giona 1997 N=73					38 przypadków
Neuendank 1997 N=51	Spadek liczby neutrofilii poniżej $0,5 \times 10^9/l$				48 (94)
	Spadek liczby neutrofilii poniżej $1 \times 10^9/l$				51 (100)
Bernstein 1997 N=82	Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu	Zgony w fazie indukcji	9/82 (11)		
Neuendank 1997 N=51			0/51 (0)		
Giona 1997 N=73			1/73 (1)		
Bernstein 1997 N=82		Zgony w fazie poremisyjnej	5/- (-)		
Neuendank 1997 N=51			0/48		
Giona 1997 N=73			1/25 (4)		
Bernstein 1997 N=82		Zgony po przeszczepie	12/13 (92)		
Neuendank 1997 N=51			-		
Giona 1997 N=73			3 /30 (10)		
Badanie		Punkt końcowy			Mediana [dni] (zakres)
Giona 1997 N=55*****	Liczba neutrofilii co najmniej $0,5 \times 10^9/l$			17 (7-36)	
	Liczba płytek krwi co najmniej $50 \times 10^9/l$			17 (0-32)	

*autorzy nie podali interpretacji. Prawdopodobnie WBC (ang. *white blood cells*) oznacza spadek absolutnej liczby leukocytów poniżej określonych progów, natomiast ANC (ang. *absolute neutrophil count*) - spadek absolutnej liczby neutrofilii poniżej określonych progów; **działanie niepożądane związane z podawaniem deksametazonu w postaci kropli do oczu; ***jeden chory wcześniej leczony antracyklinami o łącznej dawce: 175 mg/m^2 ; ****najprawdopodobniej jest to spadek ich liczby poniżej wyznaczonych progów; *****chorzy którzy uzyskali CR2; *****tylko w badaniu Neuendank 1997 stosowano idarubicynę w monoterapii;

Podsumowanie – bezpieczeństwo stosowania idarubicyny

Badanie	Podsumowanie
Thomas 2004	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wyników związanych z występowaniem działań niepożądanych w grupach chorych stosujących IDA i DAU wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść DAU w odniesieniu do częstości występowania infekcji oraz zapalenia śluzówki jamy ustnej.
Feig 1996	<ul style="list-style-type: none"> Istotne statystycznie różnice wystąpiły w przypadku porównania częstości występowania zgonów w fazie indukcji pomiędzy grupami IDA (łącznie obie grupy: IDA 10 i IDA 12,5) i DAU oraz IDA 12,5 i DAU. W obu przypadkach różnica była na korzyść DAU.
Feig 1992	<ul style="list-style-type: none"> Istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> - infekcje zagrażające życiu dla porównań IDA 10 vs DAU, IDA 12,5 vs DAU, IDA 15 vs DAU oraz łącznie grupami IDA 10 i IDA 12,5 vs DAU (we wszystkich przypadkach przewaga na korzyść DAU); - zgony w fazie indukcji dla porównania IDA 15 vs DAU (przewaga DAU); - zgony w fazie indukcji w podgrupie chorych z zajęciem OUN dla porównania IDA12,5 vs DAU (przewaga DAU); - czas trwania hospitalizacji dla porównania łącznie grupy IDA 10 i IDA 12,5 vs DAU (przewaga DAU)
Badania jednoramienne (Bernstein 1997, Neuendank 1997 i Giona 1997)	<ul style="list-style-type: none"> Działaniami niepożądanymi najczęściej raportowanymi w tych publikacjach były: infekcje oraz nudności i wymioty.

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Dane uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa terapii idarubicyną (Zavedos 5 mg, 10 mg) przygotowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego.

Tabela. Działania niepożądane na podstawie ChPL

Układ/narząd	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia, sepsa/posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	wtórna białaczka (ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja, odwodnienie, hiperurykemia
Zaburzenia serca	blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zastoinowa niewydolność serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia
Zaburzenia naczyniowe	krwotok, uderzenia gorąca, zapalenie żył, wstrząs, zakrzepowe zapalenie żył, powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha lub uczucie pieczenia, zapalenie okrężnicy (w tym ciężkie zapalenie jelit, neutropeniczne zapalenie jelit z perforacją), biegunka, nadżerki/owrzodzenie, zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie śluzówek, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień dystalnych części ciała, łysienie, nadwrażliwość lub podrażnienie skóry (nawrót objawów niepożądanych radioterapii), toksyczność miejscowa, wysypka, świąd, zmiany skórne, hiperpigmentacja skóry i paznokci, pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	czerwony kolor moczu przez 1-2 dni po podaniu produktu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka
Badania diagnostyczne	bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, nieprawidłowości w zapisie EKG zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny

Źródło: AW- 5; AW-6

W punkcie 4.4 *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności* dotyczące stosowania ujęto natomiast następujące zapisy:

Czynność serca: Leczenie antracyklinami niesie ze sobą ryzyko kardiotoxyczności, która może objawiać się powikłaniami wczesnymi (tj. ostrymi) lub późnymi (tj. opóźnionymi).

Wczesne (tj. ostre) powikłania: wczesne objawy toksycznego wpływu idarubicyny na serce podano w powyższej tabeli.

Późne (tj. opóźnione) powikłania: kardiotoxyczność późna zwykle rozwija się w późniejszym okresie leczenia lub w ciągu 2 - 3 miesięcy po jego zakończeniu. Jej objawy obserwowano jednak również po kilku miesiącach, a nawet latach po zakończeniu terapii. Późna kardiomiopatia manifestuje się obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i (lub) objawami zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, powiększenie serca i wątroby, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Obserwowano również podostre objawy w postaci zapalenia osierdzia/mięśnia sercowego. Najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej stosowaniem antracyklin jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, będąca efektem toksyczności zależnej od wielkości dawki kumulacyjnej.

U niemowląt oraz dzieci podatność na kardiotoxyczność antracyklin wydaje się być większa, dlatego też konieczne jest prowadzenie długoterminowych, okresowych badań czynności serca u tych pacjentów.

Źródło: AW- 5; AW-6

Kanada**Informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania idarubicyny dożylnie; Health Canada; 2009**

Substancja czynna idarubicyna podawana dożylnie przeznaczona jest do stosowania pod nadzorem lekarzy doświadczonych w stosowaniu chemioterapii. Poważne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą w szczególności:

- mielosupresji (zahamowanie czynności szpiku kostnego);
- kardiotoxycyzności.

Źródło: AW-17

Kardiotoksyczność antracyklin

Doniesienia naukowe poruszają problem kardiotoxycyzności antracyklin, ujawniający się w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. Wskazują na konieczność monitorowania pracy serca podczas leczenia onkologicznego.

Źródło: AW-37

Autorzy analiz nie przedstawili danych dotyczących porównania dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem antracykliny i leku z innej grupy.

Perspektywa analizy: perspektywa wspólna (płatnik publiczny (NFZ) i pacjent)

Wg Autorów analizy koszty ponoszone przez pacjenta są nieznaczące, w konsekwencji nie zostały wyodrębnione.

Horyzont czasowy: 28 dni

Założono, że wszystkie różnice w efektach klinicznych obserwowanych technologii można zaobserwować w fazie indukcji, trwającej 28 dni, a w tym czasie ujawniają się również wszystkie różniące koszty terapii porównywanych technologii. Poza tym horyzontem czasowym nie zaobserwowano żadnych różnic, zarówno pod względem kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

Dyskontowanie: nie dotyczy**Technika analityczna:** analiza kosztów-efektywności, zestawienie kosztów i konsekwencji**Oceniane efekty zdrowotne:** uniknięte zdarzenia niekorzystne, do których zaliczono:

- odsetek unikniętych infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia (populacja dorosłych; *Thomas 2004*)
- odsetek unikniętych infekcji w 4. stopniu nasilenia (populacja dzieci; *Feig 1992*)
- odsetek unikniętych zapaleń śluzówki jamy ustnej (populacja dorosłych; *Thomas 2004*)

W badaniach klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo idarubicyny u dzieci stosowano różne dawki idarubicyny: 10, 12,5 oraz 15 mg/m² p.c. na dobę. W analizie ekonomicznej **uwzględniono IS różnice** w punktach końcowych z porównania **idarubicyny 10 mg/m² p.c.** i daunorubicyny 30 mg/m² p.c. W uzasadnieniu decyzji Autorzy analizy odnieśli się do dawkowania IDA u dzieci przedstawionego w ChPL oraz bezpieczeństwa stosowania wyższych dawek.

Przeprowadzone w PS porównania skuteczności klinicznej idarubicyny i daunorubicyny [REDACTED]

Nie odnaleziono publikacji oceniających jakość życia chorych na ALL leczonych idarubicyną bądź daunorubicyną.

Źródła danych klinicznych: analiza efektywności klinicznej.**Uwzględnione koszty:** koszty leków oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Przyjęto, że podanie antracyklin (idarubicyny i daunorubicyny) nie powoduje konieczności dodatkowej hospitalizacji chorych, w konsekwencji nie generuje dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku. W uwzględnionych w PS badaniach klinicznych idarubicyna i daunorubicyna były stosowane w wielolekowych schematach chemioterapii i były podawane w dniach hospitalizacji chorych w związku z przyjęciem pozostałych leków stosowanych w schemacie.

Źródła danych kosztowych:

- wycena punktowa poszczególnych leków stosowanych w ramach uwzględnianych schematów (Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 marca 2010 r.),
- wycena punktowa świadczeń gwarantowanych w ramach chemioterapii standardowej (Zarządzenie Nr 66/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2009 r.),
- Informator o umowach NFZ,
- informacje otrzymane z hurtowni farmaceutycznej.

W procesie oceny raportu ws. oceny leku zweryfikowano potencjalne zmiany uwzględnionych w analizie wartości związane ze zmianami w obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ.

Analiza wrażliwości:

Parametry obciążone niepewnością, rzutujące na wyniki oszacowań:

- wyniki dotyczące bezpieczeństwa;
- średnia powierzchnia ciała chorych;
- dawki idarubicyny i daunorubicyny.

Wielokierunkowa probabilistyczna analiza wrażliwości:

Oceniano wpływ zmiany wartości następujących parametrów na wartość ICER:

- wyniki dotyczące bezpieczeństwa;
- średnia powierzchnia ciała chorych;
- dawki idarubicyny i daunorubicyny.

Założenia:

Parametr	Wartość podstawowa	Analiza wrażliwości		
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	SD
Średnia powierzchnia ciała u dorosłych [m ²]	1,79	1,78	1,8	0,01
Średnia powierzchnia ciała u dzieci [m ²]	0,89	0,80	0,88	0,02
Częstość występowania infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia w populacji dorosłych: Idarubicyna	27%	14%	40%	7%
Częstość występowania infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia w populacji dorosłych: Daunorubicyna	11%	2%	20%	5%
Częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej w populacji dorosłych: Idarubicyna	22%	10%	34%	6%
Częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej w populacji dorosłych: Daunorubicyna	8%	0%	16%	4%
Częstość występowania infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci: Idarubicyna	80%	63%	97%	9%
Częstość występowania infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci: Daunorubicyna	23%	13%	33%	5%
Dawka dobową idarubicyny u dorosłych [mg/m ² p.c.]	9	ND		
Częstość podawania idarubicyny dorosłym [dni]	4	ND		
Łączna dawka idarubicyny u dorosłych [mg/m ²]	36	32,4	39,6	1,84
Dawka dobową daunorubicyny u dorosłych [mg/m ² p.c.]	30	ND		
Częstość podawania daunorubicyny dorosłym [dni]	5	ND		
Łączna dawka daunorubicyny u dorosłych [mg/m ²]	150	135	165	7,65
Dawka dobową idarubicyny u dzieci [mg/m ² p.c.]	10	ND		
Częstość podawania idarubicyny dzieciom [dni]	3	ND		
Łączna dawka idarubicyny u dzieci [mg/m ²]	30	27	33	1,53
Dawka dobową daunorubicyny u dzieci [mg/m ² p.c.]	30	ND		
Częstość podawania daunorubicyny dzieciom [dni]	3	ND		
Łączna dawka daunorubicyny u dzieci [mg/m ²]	90	81	99	4,59
Wycena punktowa idarubicyny (za mg):	■	ND		
Jednostkowy koszt idarubicyny (za mg) [PLN]	■	ND		
Jednostkowy koszt daunorubicyny (za mg) [PLN]	■	ND		

* cena hurtowa brutto; daunorubicyna dostępna wyłącznie w ramach importu docelowego, koszt substancji określono na podstawie informacji z hurtowni farmaceutycznej dot. preparatu ■■■■■

I. Wyniki - koszty**Koszty leków**

Substancja	Wycena punktowa [pkt.]	Wartość punktu [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Dawka dobową [mg/m ²]	Dawka dobową [mg]	Częstość podawania	Dawka w fazie indukcji [mg]	Koszt leków [PLN]
Idarubicyna	■	■	■	10	8,94	3	26,81	■
				9	16,11	4	64,44	■
Daunorubicyna	ND	ND	■	30	26,81	3	80,43	■
				30	53,7	5	268,5	■

populacja dzieci; **populacja dorosłych**

Koszty działań niepożądanych

- koszt leczenia infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia

W analizie przyjęto, że koszty leków stosowanych w leczeniu infekcji są uwzględniane w koszcie hospitalizacji.

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Świadczenie	Wycena punktowa [pkt.]	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Czas trwania [dni]	Koszt leczenia infekcji [PLN]
Hospitalizacja hematologiczna	■	■	■	12	■

Uwaga analityków: zgodnie z Zarządzeniem Nr 18/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 kwietnia 2011 r. koszt hospitalizacji hematologicznej u dzieci wynosi **15 pkt.**

- koszt leczenia ciężkiego zapalenia śluzówki jamy ustnej (w populacji dorosłych)

Ocenę kosztów leczenia zapalenia jamy ustnej przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Jahnz-Różyk 2010*. Celem pracy była ocena kosztów leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego grypy i zakażeń pneumokokowych z perspektywy społecznej oraz płatnika publicznego; badanie obejmowało osoby powyżej 65 rż. Uwzględniono koszty leków oraz wizyt ambulatoryjnych w przychodni specjalistycznej.

Świadczenie	Koszt leczenia [PLN]
Leczenie zakażeń górnych dróg oddechowych	■

Uwaga analityków: w badaniu szacowano średni ambulatoryjny koszt leczenia zakażeń górnych dróg oddechowych ogółem, w PS zaobserwowano IS różnicę w częstości występowania ciężkiego zapalenia śluzówki jamy ustnej.

Koszty całkowite

Substancja	Populacja	Koszt leków [PLN]	Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Idarubicyna	dzieci	■	■	■
	dorośli	■	■	■
Daunorubicyna	dzieci	■	■	■
	dorośli	■	■	■

II. Wyniki CCA**Zestawienie kosztów-konsekwencji:**

Populacja	Substancja	Koszty różniące			Efekty zdrowotne	
		Koszt leków [PLN]	Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	częstość występowania infekcji ≥ 3 . st. nasilenia (dorośli) lub w 4 st. nasilenia (dzieci)	częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej
Dorośli	Idarubicyna	■	■	■	27%	22%
	Daunorubicyna	■	■	■	11%	8%
Dzieci	Idarubicyna	■	■	■	80%	ND
	Daunorubicyna	■	■	■	23%	ND

III. Wyniki CEA**Analiza kosztów-efektywności:**

Oceniane efekty zdrowotne:

- odsetek unikniętych infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia (populacja dorosłych; *Thomas 2004*)
- odsetek unikniętych infekcji w 4. stopniu nasilenia (populacja dzieci; *Feig 1992*)
- odsetek unikniętych zapaleń śluzówki jamy ustnej (populacja dorosłych; *Thomas 2004*)

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Populacja	Substancja	Punkt końcowy	Efekt zdrowotny	Efekt zdrowotny inkrementalny	Koszty [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	ICER
Dorośli	IDA	częstość występowania infekcji ≥ 3 . st.	27%	-16%	██████	██████	██████
	DAU		11%		██████		
	IDA	częstość występowania zapaleń jamy ustnej	22%	-14%	██████	██████	██████
	DAU		8%		██████		
Dzieci	IDA	częstość występowania infekcji 4 st.	80%	-57%	██████	██████	██████
	DAU		23%		██████		

IV. Wyniki analizy wrażliwości

Niezależnie od zmiany wartości parametrów w przeprowadzonej analizie wrażliwości, wartość współczynnika ICER wskazuje, iż pod względem częstości występowania:

- zapaleń śluzówki jamy ustnej w populacji dorosłych
- infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia w populacji dorosłych
- infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci

V. Wyniki wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości

Populacja	Substancja	Punkt końcowy	ICER	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
Dorośli	IDA vs DAU	Odsetek unikniętych infekcji co najmniej w 3. st. nasilenia	██████	██████	██████
		Odsetek unikniętych zapaleń jamy ustnej	██████	██████	██████
Dzieci	IDA vs DAU	Odsetek unikniętych infekcji w 4. st. nasilenia	██████	██████	██████

Wg Autorów analiza idarubicyna w porównaniu z daunorubicyną pod względem częstości występowania infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci - jest ██████████. W populacji dorosłych, zarówno pod względem częstości występowania infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia, jak i częstości występowania zapaleń śluzówki jamy ustnej, idarubicyna może generować dodatkowe korzyści zdrowotne. W dolnej granicy 95% przedziału ufności parametr ICER przyjmuje wartości ██████████.

Wartości parametrów ICER w górnej granicy 95% przedziałów ufności oznaczają, ██████████.

Źródło: AW-10

Uwaga analityków: uzyskane w probabilistycznej analizie wrażliwości wartości ICER > 3x PKB per capita.

Podsumowanie – analiza ekonomiczna

Analiza ocenia opłacalność idarubicyny w porównaniu do daunorubicyny u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z perspektywy wspólnej płatników. Oceniano efekty zdrowotne, w przypadku których zaobserwowano IS różnice w liczbie unikniętych zdarzeń niekorzystnych pomiędzy stosowanymi lekami.

Wyniki CEA wskazują, że dla każdego z ocenianych efektów zdrowotnych ██████████

Wnioski

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport HTA złożony przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Idarubicyna (Zavedos®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej; MAHTA Wersja 1.0; ██████████ Warszawa 2010.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Źródło: AW-9

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedstawiona przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia spełnia formalne wymogi zawarte w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych z zastrzeżeniami:

- brak oszacowania liczby osób dla których istniałoby wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii (podano jedynie prognozowaną wielkość sprzedaży oraz dane dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem med. C91.0 KRN za rok 2008).

Źródło: AW-25

Uwagi analityków:

- 1) rozbieżność pomiędzy „średnim kosztem leku w terapii” przedstawionym w analizie (str. 14) a wartościami wykorzystanymi w modelu (Populacja O5:O10);
- 2) w BIA (str. 8) przedstawiono tabelę zawierającą „liczbę sprzedanych miligramów IDA stosowanej w leczeniu ALL w latach 2006-2010 wraz z prognozą na lata 2011-2013” podczas gdy na str. 7. przyjęto założenie, że całkowita sprzedaż idarubicyny dotyczy leczenia zarówno **ostrej białaczki nieлимfoblastycznej** jak i **ostrej białaczki limfoblastycznej**, a dane sprzedażowe, uniemożliwiają wyodrębnienie odsetka pacjentów stosujących idarubicynę w poszczególnych wskazaniach;
- 3) **wartości z przedstawionej analizy** podmiotu wnioskującego (za 2010 r.) znacząco **odbiegają od danych NFZ** (za 2010 r.) dotyczących leków z grupy antracyklin wykorzystywanych w leczeniu ALL. Na uwagę należy mieć fakt, iż dane płatnika dotyczą wyłącznie wskazania C91.0 tj. ALL (zgodnie z przedmiotem zlecenia MZ), zaś dane Autorów analizy oparto na danych sprzedażowych, które uniemożliwiają wyodrębnienie odsetka pacjentów stosujących idarubicynę oraz pozostałe leki z grupy antracyklin w poszczególnych wskazaniach.

6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.2.1. Informacje z raportu

Cel analizy: określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuacji finansowania idarubicyny (Zavedos®) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*.

Perspektywa analizy: płatnik publiczny

Horyzont czasowy: 3 lata

Populacja: chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną leczeni obecnie idarubicyną.

Pacjenci z rozpoznaniem C91.0 i C92.0 na podstawie danych z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych:

Populacja ogółem	2008
Przypadki białaczki nieлимfoblastycznej (ostrej)	1 015 (406)
Przypadki białaczki limfoblastycznej (ostrej)	1 527* (611)

*wg KRN 1 531 przypadków w 2008r.

W oparciu o prognozowaną wielkość sprzedaży idarubicyny oraz przyjętą przez Autorów analizy w modelu średnią dawkę idarubicyny oszacowano wielkość populacji leczonej ocenianą substancją czynną*:

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Populacja leczona idarubicyną*	Wartości historyczne					Prognoza		
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
wariant prawdopodobny	■	■	■	■	■	■	■	■
wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■

*wg obliczeń własnych analityka

Prognozowana wielkość sprzedaży:

Na podstawie danych sprzedażowych (listopad 2005 – październik 2010) Autorzy analizy dokonali prognozy liczby sprzedanych miligramów leku za pomocą funkcji regresji na lata 2011-2013. Przyjęto założenie, że całkowita sprzedaż idarubicyny dotyczy leczenia ostrej białaczki nieлимfoblastycznej i ostrej białaczki limfoblastycznej (brak możliwości określenia na podstawie danych sprzedażowych odsetka chorych stosujących IDA poza wskazaniami przedstawionymi w ChPL).

Uwaga analityków: należy mieć na uwadze, że zgodnie z katalogiem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów idarubicyna może być stosowana także w wielu innych chorobach (off label).

Liczba sprzedanych miligramów IDA w latach 2006-2010 wraz z prognozą na lata 2011-2013:

Sprzedaż idarubicyny [mg]	Wartości historyczne					Prognoza		
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
wariant prawdopodobny	■	■	■	■	■	■	■	■
wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■

Miary efektów:

- wpływ na budżet płatnika publicznego;
- wpływ na organizację systemu ochrony zdrowia;
- aspekty etyczne i społeczne.

Analizowane scenariusze:

- **scenariusz „aktualny”** – idarubicyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*;
- **scenariusz „nowy I”** – zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną. Chorzy leczeni dotąd idarubicyną otrzymają leczenie przy zastosowaniu pozostałych antracyklin finansowanych w leczeniu ALL: epirubicyny ■, daunorubicyny ■, doksorubicyny ■, doksorubicyny lizosomalnej ■ oraz mitoksantronu ■
- **scenariusz „nowy II”** – zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną. Chorzy leczeni dotąd idarubicyną otrzymają leczenie przy zastosowaniu wyłącznie antracyklin w postaci lizosomalnej (doksorubicyna lizosomalna ■)

Źródła danych:

- Zarządzenie Nr 16/2009/DGL Prezesa NFZ,
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 grudnia 2010 roku w sprawie wykazu cen urzędowych hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych,
- badania kliniczne odnalezione w przeglądzie systematycznym,
- dane epidemiologiczne,
- charakterystyki analizowanych produktów leczniczych.

W procesie oceny raportu ws. oceny leku zweryfikowano potencjalne zmiany uwzględnionych w analizie wartości związane ze zmianami w obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ.

Uwzględnione koszty:

- Koszty stosowania antracyklin

Substancja	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt za mg [PLN]	Średnia dawka w terapii [mg]*	Średni koszt terapii [PLN]*
Idarubicyna	■	■	■	59,17	■
Epirubicyna	■	■	■	141,78	■

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Daunorubicyna			241,41	
Doksorubicyna			309,71	
Doksorubicyna liposomalna			66,72	
Mitoksantron			48,58	

* wg danych wykorzystanych w modelu [Patrz: Uwagi analityków 3]

W analizie nie wzięto pod uwagę kosztów leczenia działań niepożądanych.

W przypadku leków z grupy antracyklin, innych niż idarubicyna i daunorubicyna, nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających określenie ich profilu bezpieczeństwa. Różnice w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy IDA i DAU stwierdzono dla: infekcji oraz zapalenia śluzówki jamy ustnej. Koszt leczenia tych działań niepożądanych Autorzy analizy uznali za nieznaczący. Ponadto chorzy na ALL, oprócz antracyklin leczeni są również innymi chemioterapeutykami, które generują działania niepożądane. Nie jest to jednak koszt różniący ocenianych technologii medycznych.

Założenia:

Parametr	Wartość podstawowa
Odsetek zachorowań na ALL wśród dzieci	15%
Odsetek zachorowań na ALL wśród dorosłych	85%
Odsetek sprzedaży idarubicyny dot. leczenia ALL	60%
Odsetek sprzedaży idarubicyny dot. leczenia ostrej białaczki nieлимfoblastycznej	40%
Odsetek jaki stanowią białaczki ostre w białczkach ogółem	40%
Średnia powierzchnia ciała u dorosłych [m ²]	1,79
Średnia powierzchnia ciała u dzieci [m ²]	0,98*
Dawka idarubicyny stosowana u dzieci / dorosłych [mg/m ² p.c.]	10 / 12 [^]
Liczba dawek idarubicyny stosowana w terapii dzieci / dorosłych	3~
Dawka epirubicyny stosowana u dzieci / dorosłych [mg/m ² p.c.]	50-120
Liczba dawek epirubicyny stosowana w terapii dzieci / dorosłych	1
Dawka daunorubicyny stosowana u dzieci / dorosłych [mg/m ² p.c.]	30
Liczba dawek daunorubicyny stosowana w terapii dzieci / dorosłych	3 / 5
Dawka doksorubicyny stosowana u dzieci / dorosłych [mg/m ² p.c.]	30 / 48
Liczba dawek doksorubicyny stosowana w terapii dzieci / dorosłych	4
Dawka mitoksantronu stosowana u dzieci / dorosłych [mg/m ² p.c.]	10
Liczba dawek mitoksantronu stosowana w terapii dzieci / dorosłych	2 / 3
Dawka doksorubicyny lizosomalnej stosowana u dzieci / dorosłych [mg/m ² p.c.]	40
Liczba dawek doksorubicyny lizosomalnej stosowana w terapii dzieci / dorosłych	1

w AE 0,89m² w AE 9 mg/m² p.c. w AE u dorosłych przyjęto, że IDA jest podawana 4x

Wyniki**I. Analiza podstawowa:**

analiza podstawowa	Wydatki Płatnika publicznego – NFZ [mln PLN]		
	Rok I	Rok II	Rok III
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy I			
Wartości inkrementalne			
% zmiana wydatków			
Scenariusz nowy II			
Wartości inkrementalne			
% zmiana wydatków			

II. Analiza scenariuszy skrajnych:

analiza scenariuszy skrajnych	Wydatki Płatnika publicznego – NFZ [mln PLN]					
	wariant minimalny			wariant maksymalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy I	■	■	■	■	■	■
Wartości inkrementalne	■	■	■	■	■	■
% zmiana wydatków	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy II	■	■	■	■	■	■
Wartości inkrementalne	■	■	■	■	■	■
% zmiana wydatków	■	■	■	■	■	■

W przypadku realizacji założeń scenariusza „nowego I”, zakładającego zaprzestanie finansowanie IDA oraz kontynuowanie terapii chorych na ALL pozostałymi lekami z grupy antracyklin, **wydatki płatnika publicznego**, w porównaniu z ponoszonymi obecnie w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym),

W przypadku realizacji założeń scenariusza „nowego II”, zakładającego zaprzestanie finansowanie IDA oraz kontynuowanie terapii chorych na ALL wyłącznie lekami z grupy antracyklin liposomalnych, **wydatki płatnika publicznego**, w porównaniu z ponoszonymi obecnie w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym),

Źródło: AW-9

6.3.2.2. Informacje z innych źródeł

NFZ przedstawił następujące informacje nt. leczenia pacjentów z rozpoznaniem C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) w roku 2009 i 2010:

Substancja czynna	Liczba pacjentów		Wartość terapii [PLN]	
	2009	2010	2009	2010
Idarubicyna	■	■	■	■
Epirubicyna	■	■	■	■
Daunorubicyna	■	■	■	■
Doksorubicyna	■	■	■	■
Doksorubicyna liposomalna	■	■	■	■
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	■	■	■	■
Mitoksantron	■	■	■	■

Należy zaznaczyć, że na podstawie sprawozdawczości NFZ nie można ustalić szczegółowej charakterystyki pacjentów ani też w jakim stadium choroby pacjenci byli leczeni poszczególnymi lekami, w tym idarubicyną.

Źródło: AW-14

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie oszacowań wydatków na leki z grupy antracyklin Autorów analizy i NFZ w odniesieniu do roku 2010 [patrz: Uwagi analityków]:

Substancja czynna	Oszacowania Autorów analizy		Dane NFZ	
	Wartość terapii [PLN]*^	Udział %*	Wartość terapii [PLN]	Udział %*
Idarubicyna	■	■	■	■
Epirubicyna	■	■	■	■
Daunorubicyna	■	■	■	■
Doxorubicyna	■	■	■	■
Mitoksantron	■	■	■	■

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Doxorubicyna liposomalna	■	■	■	■
Razem:	■	■	■	■

*oszacowanie własne analityków

^w oparciu o dane przyjęte w modelu

Źródło: AW-9, AW-14

Podsumowanie – analiza wpływu na budżet

Analiza BIA miała na celu określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuacji finansowania idarubicyny w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3 letnim horyzoncie czasowym. Wykazano [REDACTED] w przypadku realizacji założeń scenariusza nowego I bądź II.

Wnioski

Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet sugerują, że kontynuacja finansowania idarubicyny w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów* będzie wiązała się [REDACTED] w porównaniu z realizacją założeń scenariusza nowego I bądź II. **Zaprzestanie finansowania idarubicyny w leczeniu ALL przyczyniłoby się do [REDACTED] w zależności od scenariuszy i realizowanych w ich ramach wariantów.**

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

Wg Autorów analizy, pozytywna decyzja dotycząca kontynuacji finansowania idarubicyny z budżetu płatnika publicznego [REDACTED] Kontynuacja finansowania idarubicyny wiąże się z dalszym ponoszeniem przez płatnika publicznego wydatków z tytułu leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ocenianą substancją czynną. Zaprzestanie finansowania idarubicyny spowodowałoby pozbawienie pacjentów dostępu do leczenia o skuteczności porównywalnej do pozostałych antracyklin.

Źródło: AW-9

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	<p>Schemat indukujący remisję białaczki z idarubicyną został w br. zarekomendowany przez PALG u chorych w starszym wieku. Schemat ten opracowany został przez European Leukemia Net i uwzględnia antracyklinę (idarubicynę) o najmniejszym działaniu kardiotoksycznym.</p> <p>Idarubicyna jest lekiem nowej generacji wykazującym mniejsze działanie kardiotoksyczne dlatego uważa się, że jej stosowanie u chorych w starszym wieku wiąże się z najmniejszym ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego.</p>

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza efektywności klinicznej - podsumowanie

- podmiot odpowiedzialny omówił w analizie 7 publikacji (6 badań). Dwa badania włączone do analizy były randomizowane i porównywały skuteczność idarubicyny z daunorubicyną;
- schematy chemioterapeutyczne zastosowane w badaniach cechowały się znaczną różnorodnością;
- jakość dowodów naukowych oceniono za pomocą skali GRADE na niską lub bardzo niską.

Dorośli

- zgodnie z ChPL sugerowana dawka idarubicyny w monoterapii dla dorosłych wynosi 12 mg/m² na dobę;
- do analizy włączono jedno badanie randomizowane *Thomas 2004* z populacją chorych (23%), u których wykryto obecność chromosomu Ph+ (grupa bardzo wysokiego ryzyka), co stanowiło kryterium wykluczenia z analizy klinicznej. Chorzy nie byli wcześniej leczeni;
- analiza doniesień dotyczących skuteczności zastosowania idarubicyny w leczeniu dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną - na podstawie badania *Thomas 2004* - nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi IDA lub DAU;
- dawka idarubicyny w badaniu badania *Thomas 2004* wynosiła 9 mg/m².

Dzieci

- zgodnie z ChPL sugerowana dawka idarubicyny w monoterapii dla dzieci wynosi 10 mg/m² na dobę;
- dawki idarubicyny w badaniach włączonych do analizy cechowały się różnorodnością, wynosiły m.in. 10 mg/m², 12,5 mg/m², 15 mg/m².
- głównym kryterium włączenia badań do analizy było wystąpienie u chorych nawrotu ALL;
- we włączonych do analizy publikacjach różnie definiowano populację dzieci;
- dla dawki idarubicyny 12,5 mg/m² wykazano istotną statystycznie przewagę w porównaniu z daunorubicyną w odniesieniu do rocznego przeżycia bez zdarzenia⁴.
- dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla porównania różnych dawek idarubicyny pomiędzy sobą, jak i dla porównania idarubicyny z daunorubicyną.

Analiza bezpieczeństwa - podsumowanie

Dorośli

- Badanie *Thomas 2004*
 - Analiza wyników związanych z występowaniem działań niepożądanych w grupach chorych stosujących IDA i DAU wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść DAU w odniesieniu

⁴ Zdarzenie - brak odpowiedzi na leczenie lub śmierć w trakcie indukcji; wznowa szpikowa, pozaszpikowa, izolowana lub mieszana bądź zgon w trakcie remisji, w zależności, co wystąpiło jako pierwsze.

do **częstości występowania infekcji** oraz **zapalenia śluzówki jamy ustnej**. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Dzieci

- Badanie *Feig 1996*
 - Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość występowania **zgonów w fazie indukcji** w grupie chorych stosujących idarubicynę w dawce 12,5 mg/m² oraz dla łącznego wyniku chorych stosujących idarubicynę w dawce 10 mg/m² i 12,5 mg/m² w porównaniu do grupy chorych, u których zastosowano daunorubicynę.
 - Różnica nie była istotna statystycznie dla porównania częstości zgonów w grupie IDA 10 mg/m² względem DAU.
- Badanie *Feig 1992*
 - W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę daunorubicyny w odniesieniu do częstości występowania **infekcji zagrażających życiu** w porównaniu z każdą z dawek idarubicyny oddzielnie, jak i dla łącznego wyniku dawek 10 mg/m² i 12,5 mg/m².
 - Przewagę daunorubicyny wykazano w odniesieniu do **częstości występowania zgonów w fazie indukcji** dla porównania z idarubicyną w dawce 15 mg/m² oraz w odniesieniu do częstości występowania zgonów w fazie indukcji w podgrupie chorych z zajęciem OUN dla porównania z dawką idarubicyny 12,5 mg/m².
 - W grupie chorych stosujących daunorubicynę **czas trwania hospitalizacji** był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z łącznym wynikiem dla grup chorych stosujących idarubicynę w dawkach 12,5 mg/m² i 10 mg/m².
 - Dla pozostałych punktów końcowych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.
- Badania jednoramienne
 - Działaniami niepożądanymi najczęściej raportowanymi w tych publikacjach były: infekcje oraz nudności i wymioty.

Analiza ekonomiczna – podsumowanie

Celem analizy była ocena opłacalności idarubicyny (Zavedos®) stosowanej u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w Polsce, finansowanej w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*. **Komparatorem** uwzględnionym w analizie została daunorubicyna, analizę przeprowadzono z **perspektywy** wspólnej płatników. Założono, że wszystkie różnice w efektach klinicznych obserwowanych technologii można zaobserwować w fazie indukcji, trwającej 28 dni (**horyzont czasowy**), w tym czasie ujawniają się również wszystkie różniące koszty terapii porównywanych technologii. Przeprowadzono **analizę kosztów-efektywności** oraz **zestawienie kosztów i konsekwencji**. Oceniano odsetki unikniętych zdarzeń niekorzystnych, do których zaliczono:

- odsetek unikniętych infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia (populacja dorosłych; *Thomas 2004*)
- odsetek unikniętych infekcji w 4. stopniu nasilenia (populacja dzieci; *Feig 1992*)
- odsetek unikniętych zapaleń śluzówki jamy ustnej (populacja dorosłych; *Thomas 2004*)

W analizie **uwzględnione koszty** leków oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Wyniki CEA wskazują, że dla każdego z ocenianych efektów zdrowotnych [REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia - podsumowanie

Analiza miała na **celu** określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce, decyzji o kontynuacji finansowania idarubicyny (Zavedos®) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*. Została przeprowadzona z **perspektywy** płatnika publicznego dla 3-letniego **horyzontu czasowego**. W analizie **uwzględniono koszty** bezpośrednie medyczne tj. koszt stosowania antracyklin, nie wzięto natomiast pod uwagę kosztów leczenia działań niepożądanych. Rozpatrywano dwa nowe **scenariusze**: „**nowy I**” – zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną, chorzy leczeni dotąd idarubicyną mieliby otrzymywać leczenie przy zastosowaniu pozostałych antracyklin finansowanych w leczeniu ALL: epirubicyny [REDACTED] daunorubicyny [REDACTED] doksorubicyny [REDACTED] doksorubicyny lizosomalnej [REDACTED] oraz mitoksantronu [REDACTED] oraz „**nowy II**” – zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną, w konsekwencji stosowanie wyłącznie antracyklin w postaci lizosomalnej (doksorubicyna lizosomalna [REDACTED]).

Wyniki analizy wpływu na budżet sugerują, że kontynuacja finansowania idarubicyny w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów* będzie wiązała się z [REDACTED] ze strony płatnika publicznego w porównaniu z realizacją założeń scenariusza nowego I bądź II. [REDACTED]

█ w zależności od scenariuszy i realizowanych w ich ramach wariantów.

Wartości z przedstawionej analizy podmiotu wnioskującego (za 2010 r.) znacząco odbiegają od danych NFZ (2010 r.) dotyczących leków z grupy antracyklin wykorzystywanych w leczeniu ALL. Na uwadze należy mieć fakt, iż dane płatnika dotyczą wyłącznie wskazania C91.0 tj. ALL (zgodnie z przedmiotem zlecenia MZ), zaś dane Autorów analizy oparto na danych sprzedażowych, które uniemożliwiają wyodrębnienie odsetka pacjentów stosujących idarubicynę oraz pozostałe leki z grupy antracyklin w poszczególnych wskazaniach. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z katalogiem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii idarubicyna może być stosowana także w wielu innych chorobach (off label).

Wg Autorów analizy, pozytywna decyzja dotycząca kontynuacji finansowania idarubicyny z budżetu płatnika publicznego █ w znaczący sposób **na system ochrony zdrowia w Polsce**. Kontynuacja finansowania idarubicyny wiąże się dalszym ponoszeniem przez płatnika publicznego wydatków na leczenie przy wykorzystaniu ocenianej substancji czynnej, pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

8. Piśmiennictwo

1. Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
3. oficjalna strona internetowa FDA <http://www.fda.gov/>
4. oficjalna strona internetowa EMA <http://www.ema.europa.eu/>
oficjalna strona internetowa
5. URPL <http://www.urpl.gov.pl/>
oficjalna strona internetowa
6. Health Canada <http://www.hc-sc.gc.ca/>
oficjalna strona internetowa
7. PBAC <http://www.health.gov.au/>
8. oficjalna strona internetowa SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
oficjalna strona internetowa
9. NICE <http://www.nice.org.uk/>
oficjalna strona internetowa
10. CADTH <http://www.cadth.ca/>
11. refundacja Szwecja <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
12. refundacja Szwajcaria <http://www.kompendium.ch/>
13. refundacja Dania <http://medicinpriser.dk/>
14. refundacja Czechy <http://www.sukl.cz/>
15. refundacja Słowacja <http://www.sukl.sk/>
16. refundacja Finlandia <http://asiointi.kela.fi/>
17. refundacja Australia <http://www.pbs.gov.au/>
18. strona internetowa <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional>
19. strona internetowa <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/Patient/page5>

9. Załączniki

- AW-1 Zlecenie MZ otrzymane dnia 02/02/2010r
- AW-2 ChPL daunorubicyna FDA
- AW-3 ChPL daunorubicyna EMC
- AW-4 EMA status leku sierocego
- AW-5 ChPL idarubicyna Zavedos 5 mg
- AW-6 ChPL idarubicyna Zavedos 10 mg
- AW-7 Analiza Problemu Decyzyjnego
- AW-8 Analiza Efektywności Klinicznej
- AW-9 Analiza Ekonomiczna
- AW-10 Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia
- AW-11 Wytyczne: Europejska Sieć Białaczkowa Informacja Dla Dorosłych Pacjentów Z Ostłą Białaczką Limfoblastyczną 2006
- AW-12 Wytyczne: PUO Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych Ostre białaczki limfoblastyczne; 2009
- AW-13 załącznik do zarządzenia NFZ 38/2011/DGL
- AW-14 NFZ dane finansowe
- AW-15 ChPL idarubicyna Teva
- AW-16 SPC Australia informacje idarubicyna
- AW-17 Health Canada informacje idarubicyna
- AW-18 Wytyczne: PUO Ostre białaczka limfoblastyczna
- AW-19 Zalecenia: Chybicka Zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci
- AW-20 HAS informacje Zavedos
- AW-21 Finansowanie idarubicyny Nowa Zelandia
- AW-22 Wytyczne: PUO Ostre białaczki szpikowe 2009
- AW-23 Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych Do Obrotu Na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej cz. 1A
- AW-24 Załącznik do rozporządzenia MZ z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
- AW-25 Ocena zgodności z Wytycznymi AOTM
- AW-26 opinia ekspercka w sprawie
- AW-27 Stanowisko RK AOTM 41/12/2009 klofarabiny (Evoltra®)
- AW-28 Stanowisko RK AOTM 10/2011 Glivec® (imatynib)
- AW-29 Stanowisko RK AOTM 13/04/2009 nelarabiny (Atriance®)
- AW-30 Badanie pierwotne: Bernstein ML, Abshire TC, Pollock BH, Devine S, Toledano S, Steuber CP, Bowman WP, Buchanan GR., Idarubicin and cytosine arabinoside reinduction therapy for children with multiple recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study., J Pediatr Hematol Oncol. 1997 Jan-Feb;19(1):68-72
- AW-31 Badanie pierwotne: Feig SA, Harris RE, Sather HN., Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study of the Children's Cancer Group (CCG-1884)., Med Pediatr Oncol. 1997 Dec;29(6):534-40.
- AW-32 Badanie pierwotne: Feig SA, Krailo MD, Harris RE, Baum E, Holcenberg JS, Kaizer H, Steinherz L, Pendergrass TW, Saunders EF, Warkentin PL, et al., Determination of the maximum tolerated dose of idarubicin when used in a combination chemotherapy program of reinduction of childhood ALL at first marrow relapse and a preliminary assessment of toxicity compared to that of daunorubicin: a report from the Children's Cancer Study Group., Med Pediatr Oncol. 1992;20(2):124-9.
- AW-33 Badanie pierwotne: Feig SA, Ames MM, Sather HN, Steinherz L, Reid JM, Trigg M, Pendergrass TW, Warkentin P, Gerber M, Leonard M, Bleyer WA, Harris RE., Comparison of idarubicin to daunorubicin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: a report from the Children's Cancer Group., Med Pediatr Oncol. 1996 Dec;27(6):505-14.
- AW-34 Badanie pierwotne: Giona F, Testi AM, Rondelli R, Amadori S, Arcese W, Meloni G, Moleti ML, Ceci A, Pillon M, Madon E, Comis M, Pession A, Mandelli F., ALL R-87 protocol in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia in early bone marrow relapse., Br J Haematol. 1997 Dec;99(3):671-7.

leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

- AW-35 Badanie pierwotne: Neuendank A, Hartmann R, Bühner C, Winterhalter B, Klumper E, Veerman AJ, Henze G., Acute toxicity and effectiveness of idarubicin in childhood acute lymphoblastic leukemia., Eur J Haematol. 1997 May;58(5):326-32.
- AW-36 Badanie pierwotne: Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Vernant JP, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lhéritier V, Fiere D., Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial., J Clin Oncol. 2004 Oct 15;22(20):4075-86
- AW-37 Smith et al., Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials BMC Cancer 2010, 10:337
- AW-38 Zavedos® - finansowanie w innych krajach
- AW-39 National Cancer Institute - ALL
- AW-40 National Cancer Institute - dorośli ALL nawrotowa
- AW-41 National Cancer Institute - dorośli nieleczeni ALL
- AW-42 National Cancer Institute - dzieci ALL
- AW-43 pismo od Podmiotu Odpowiedzialnego ws. Idarubicin Teva