



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Tasigna (nilotynib)  
w ramach programu lekowego: leczenie dorosłych  
pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką  
szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością  
chromosomu Philadelphia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-13/2012

Data ukończenia: 30 sierpień 2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	NIE	I	-
[Redacted]	TAK – 23.07.2012	■	TAK
[Redacted]	TAK – 10.08.2012	■	TAK
[Redacted]	TAK – 10.07.2012	■	TAK
[Redacted]	TAK – 27.07.2012	■	TAK
[Redacted]	TAK – 11.07.2012	■	TAK
[Redacted]	NIE	I	-
[Redacted]	TAK – 06.07.2012	■	TAK
[Redacted]	NIE	I	-

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### Wykaz skrótów

<b>AE</b> - (ang. Adverse Events) zdarzenia niepożądane
<b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>alloBMT</b> – (ang. allogeneic bone marrow transplantation) Allogeniczna transplantacja szpiku kostnego
<b>alloHSCT</b> - (ang. Allogeneic HSCT) Allogeniczny HSCT
<b>ALT</b> - (ang. Alanine Aminotransferase) Aminotransferaza alaninowa
<b>AP</b> – (ang. Accelerated Phase) faza akceleracji
<b>AST, AspAT</b> - (ang. Aspartate Aminotransferase) Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATP</b> - (ang. Adenosine Triphosphate) Adenozynotrifosforan
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BC</b> - (ang. Blast Crisis) faza kryzy blastycznej
<b>BCR-ABL</b> - (ang. Fusion Gene BCR-ABL) gen fuzyjny BCR-ABL, odpowiedzialny za produkcję białka o aktywności kinazy tyrozynowej
<b>BP</b> – (ang. blastic phase) faza blastyczna
<b>CCgR</b> - (ang. Complete Cytogenic Response) Całkowita odpowiedź cytogenetyczna
<b>CCyR</b> - (ang. Complete Cytogenetic Response) Całkowita odpowiedź cytogenetyczna
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> – (ang. <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>CML</b> – (ang. chronic myeloid leukemia) przewlekła białaczka szpikowa
<b>CMR</b> – (ang. Complete Molecular Response) całkowita odpowiedź molekularna
<b>CMR<sup>4</sup></b> - (ang. Complete Molecular Response with $\geq 4$ log reduction in BCR-ABL) Całkowita odpowiedź molekularna odpowiadająca redukcji BCR-ABL $\geq 4$ log
<b>CMR<sup>4,5</sup></b> - (ang. Complete Molecular Response with $\geq 4.5$ log reduction in BCR-ABL) Całkowita odpowiedź molekularna odpowiadająca redukcji BCR-ABL $\geq 4,5$ log
<b>CHPL</b> - Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHR</b> - (ang. Complete Hematologic Response) całkowita odpowiedź hematologiczna
<b>CP</b> - (ang. Chronic Phase) faza przewlekła
<b>DAS</b> - dasatynib
<b>DASISION</b> - (ang. Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients) Akronim badania klinicznego
<b>ECOG</b> - (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) Skala sprawności wg Wschodniej Grupy Onkologicznej
<b>EFS</b> - (ang. Event Free Survival) przeżycie wolne od zdarzeń
<b>EFTA</b> – (ang. European Free Trade Association) European Free Trade Association
<b>EMA</b> - (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
<b>ENESTnd</b> - (ang. Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials- Newly Diagnosed Patients) Akronim badania klinicznego
<b>FDA</b> - (ang. Food and Drug Administration) Amerykańska Agencja ds Żywności i Leków
<b>FFS</b> – (ang. failure-free survival) przeżycie wolne od niepowodzenia terapii
<b>HU</b> - (ang. Hydroxyurea) hydroksymocznik
<b>ICER</b> - (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej
<b>IFN</b> - (ang. Interferon- $\alpha$ ) interferon $\alpha$
<b>IM</b> - imatynib
<b>IRIS</b> - (ang. International Randomized Study of Interferon and STI571) Akronim badania klinicznego
<b>ITT</b> - (ang. Intention-To-Treat Analysis) Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LVEF</b> – (ang. left ventricular ejection fraction) frakcja wyrzutowa lewej komory

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

**LY** - (ang. life years) lata życia

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MHRA** - (ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych w Wielkiej Brytanii

**MMR** - (ang. Major Molecular Response) większa odpowiedź molekularna

**mCgR** - (ang. Minor Cytogenetic Response) mniejsza odpowiedź cytogenetyczna

**MCgR** - (ang. Major Cytogenetic Response) większa odpowiedź cytogenetyczna

**MCyR** - (ang. Major Cytogenetic Response) większa odpowiedź cytogenetyczna

**mRNA** - (ang. Messenger RNA) Matrycowy RNA

**NCCN** - (ang. National Comprehensive Cancer Network) Zrzeszenie organizacji zajmujących się tematyką nowotworową w US

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**NHS Scotland** - (ang. National Health Service In Scotland) System Ochrony Zdrowia w Szkocji

**NICE** - (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence) Agencja HTA w Wielkiej Brytanii

**NIL** - nilotynib

**NNH** - (ang. Number Needed to Harm) Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI)

**NNT** - (ang. Number Needed to Treat) Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie. (1/ARR)

**OR** – (ang. odds ratio) Iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej).

**OS** – (ang. overall survival) przeżycie całkowite

**PBSz** - przewlekła białaczka szpikowa

**PCgR** - (ang. PartialCytogenetic Response) Częściowa odpowiedź cytogenetyczna

**PCR** - (ang. Polymerase Chain Reaction) Reakcja łańcuchowa polimerazy

**PFS** – (ang. Progression-free survival) czas przeżycia wolny od progresji

**Ph+** - (ang. Philadelphia Chromosome) Chromosom Philadelphia

**Ple** - program lekowy

**QALY** - (ang. Quality Adjusted Life Years) Lata życia skorygowane jakością

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**RCT** - (ang. Randomized Controlled Trial) Randomizowane badanie kliniczne

**RD** - (ang. Risk Difference) Bezwzględna różnica ryzyka

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** - (ang. Risk Sharing Scheme) Instrument dzielenia ryzyka

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

ustawy o refundacji

**TKI** - (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor) Inhibitory kinazy tyrozynowej

**TPZ** - terapeutyczny program zdrowotny

**WHO** - (ang. World Health Organisation) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

#### Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

**Spis treści**

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	46
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
4.5.3. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	62
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>63</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	69
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	70
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>71</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>75</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>75</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	75
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	76
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	77
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>77</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>78</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>88</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>89</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

13.06.2012 MZ-PLA-460-15386-3/JS/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Tasigna (nilotynib), kapsułka twarda 150 mg, 112 kapsułek

Wnioskowane wskazanie: Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██ ████████ ████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- Inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Europharm Limited

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Limited

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Novartis Europharm Limited - Tasigna nilotyn b) kapsułki 200 mg,



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

---

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Novartis Europharm Limited - Glivec (imatyn b)
  2. Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig - Sprycel (dazatyn b)
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 19 czerwca 2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 13 czerwca 2012 r., znak: MZ-PLA-460-15386-3/JS/12, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:

• **Tasigna (nilotynib), kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573**

w ramach programu lekowego: *leczenie przewlekłej białaczki szpikowej*,

na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

- „Analiza kliniczna nilotynibu w porównaniu z imatynibem oraz dazatynibem w pierwszej linii terapii przewlekłej białaczki szpikowej”, Analiza kliniczna, [REDAKTOWANE]
- „Nilotynib w porównaniu z imatynibem i dazatynibem w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej”, Analiza ekonomiczna, [REDAKTOWANE]
- „Nilotynib w porównaniu z imatynibem i dazatynibem w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej”, Analiza ekonomiczna, [REDAKTOWANE]
- „Nilotynib w pierwszej linii terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDAKTOWANE]
- „Nilotynib w pierwszej linii terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDAKTOWANE]
- „Perspektywy finansowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Analiza problemu decyzyjnego, [REDAKTOWANE]
- „Ocena kosztów składowych na rzecz analizy ekonomicznej” (aneks), [REDAKTOWANE]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 20 lipca 2012 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla preparatu Tasigna (nilotynib), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

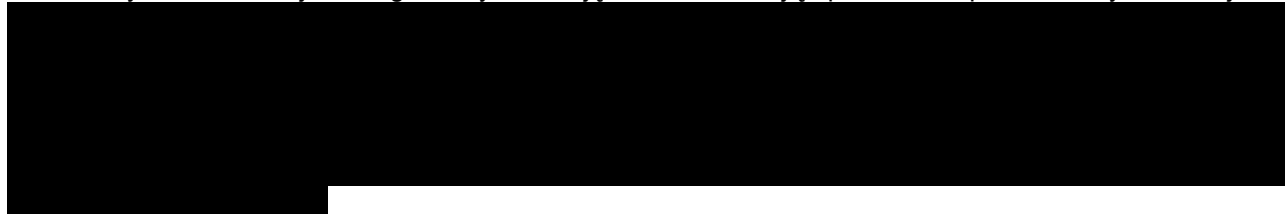
W dniu 10 sierpnia 2012 r. do AOTM wpłynęły uzupełnione analizy wnioskodawcy przekazane przez MZ z usunięciem niezgodności podanych w wezwaniu.

Wraz z uzupełnieniami podmiot odpowiedzialny przekazał [REDAKTOWANE]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) 150 mg, w ramach programu terapeutycznego: *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej*, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje, iż



Produkt leczniczy Tasigna (nilotynib), kapsułka 200 mg kod EAN 5909990073535, znajduje się w grupie limitowej 1072.0, Nilotynib i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego: *leczenie przewlekłej białaczki szpikowej*, po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia imatynibem/dazatynibem.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Preparat Tasigna (nilotynib) był przedmiotem oceny AOTM we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia, aotm.gov.pl

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Uchwała nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie, w tym imatynibem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań, analiz oraz opinie ekspertów wskazują, że nilotyn b i dazatynib mają bardzo podobną efektywność kliniczną i mogą być stosowane u pacjentów, u których kontynuacja leczenia imatynibem nie jest możliwa z powodu oporności lub nietolerancji. Dlatego nilotynib powinien być finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Koszty uzyskania efektów zdrowotnych zarówno w przypadku nilotynibu, jak i dazatynibu są jednak bardzo wysokie i znacznie przekraczają poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Dlatego konieczne jest obniżenie kosztów terapii.</p>	Nie dotyczy

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W dniu 30 maja 2008 r. wydana została Uchwała nr 23/07/2008 w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, w której Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie dazatynibu (Sprycel®) w ramach programu terapeutycznego u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu).

Obecnie w AOTM toczy się proces oceny dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (Nr: AOTM-OT-4315-12/2012).

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) – to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.

Źródło: Szczeklik 2011

### Epidemiologia

CML stanowi ~15% białaczek u dorosłych. Zapadalność roczna wynosi 1-1,5/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań przypada na 4. i 5. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie życia; dzieci chorują rzadko. Źródło: Szczeklik 2011

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

„Pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej wymagający leczenia inhibitorem kinazy BCR-ABL to około 200 nowych pacjentów rocznie. Liczba pacjentów leczonych nilotynibem zależałaby od dostępności pozostałych inhibitorów (imatynibu i dazatynibu) (oszacowanie własne na podstawie liczby nowych chorych na CML w poszczególnych ośrodkach w kraju)”

„Liczbę nowych zachorowań na CML szacuje się na ok. 350 rocznie (Prejzner i wsp., 2007r.). Trudno ocenić ilu chorych będzie otrzymywać nilotynib a ilu imatynib. Obecnie Glivec w I linii leczenia przyjmuje 1234 pacjentów. Liczba ta wzrasta średnio o 16 miesięcznie.” Obecnie nilotynib otrzymuje około 250 chorych (w II linii leczenia u chorych na CML w przypadku nietolerancji/nieskuteczności imatynibu).

około 350 osób chorych w skali roku na nowo rozpoznaną przewlekłą białaczkę szpikową.

„W Polsce w ciągu roku rozpoznaje się około 350 przypadków nowych zachorowań na CML [Hellman A. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej. Współ. Onkologia (2004) vol. 8; 1 (8-14)]. Biorąc pod uwagę dostępność 3 różnych inhibitorów należy przypuszczać, że nilotynib w pierwszej linii otrzymywałoby rocznie około 100 nowych chorych”.

„Okolo 200 – 250 corocznie szacunkowo nowych zachorowań CML Ph + wymaga leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej”.

„Z epidemiologicznych danych można się spodziewać do 400 nowych zachorowań, ale zgłoszonych jest około 200”.

Źródło: Zał. 4,5

### **Etiologia i patogenez**

CML jest chorobą nabytą. Jedynym poznany czynnik etiologiczny jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące.

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

Źródło: Szczeklik 2011

### **Obraz kliniczny**

W obrazie klinicznym występują:

- objawy związane z dużą leukocytozą - >200 000-300 000/ $\mu$ l (u 10 % chorych),
- utrata masy ciała związana z przyśpieszonym metabolizmem,
- leukostaza, czyli zaburzenia przepływu krwi w mikrokrazeniu związane z dużą liczbą leukocytów
- powiększenie śledziony i wątroby (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania)
- ból w lewym podżebrzu, uczucie pełności w jamie brzusznej (spowodowane powiększeniem śledziony) – późny objaw.

Źródło: Szczeklik 2011

### **Leczenie i cele leczenia**

Leczenie fazy przewlekłej ma wyeliminować komórki Ph(+) i przedłużyć życie. W tym celu stosuje się:

- inhibitory kinazy tyrozynowej – imatynib, dazatynib, nilotynib,
- alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego,
- interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) i hydroksymocznik (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób).

Źródło: Szczeklik 2011

### **Przebieg naturalny**

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

W przewlekłej białaczce szpikowej wyróżnia się trzy fazy: przewlekłą (w której występuje tylko zmiana genetyczna), przyspieszoną (w której następuje progresja mimo leczenia) i kryzę blastyczną (która polega na pojawieniu się w klonie białaczkowym dodatkowych zmian genetycznych zmieniających charakter białaczki na ostrej: mieloblastyczny - częściej i limfoblastyczny - rzadziej). U niektórych chorych diagnozę stawia się od razu w fazie przyspieszonej lub kryzie blastycznej. Źródło: Hellmann 2009 r.

Podczas fazy przewlekłej dochodzi do szybkiej proliferacji złośliwych komórek progenitorowych. Mimo ich dużej ilości, zachowują one zdolność do różnicowania się. Dopiero utrata potencjału różnicującego prowadzi do progresji choroby. Ze względu na powolny rozwój choroby w tym stadium, ponad 40% pacjentów nie wykazuje objawów choroby i diagnozowanych jest przypadkowo podczas rutynowych badań morfologii krwi. W fazie przewlekłej u części pacjentów występują objawy zmęczenia, krwawienia, podwyższona temperatura ciała, utrata wagi oraz uczucie pełności w jamie brzusznej, spowodowane powiększoną śledzioną. Czas trwania fazy przewlekłej wynosi 3 – 5 lat od momentu postawienia diagnozy.

Nie istnieje uniwersalna definicja fazy przyspieszonej choroby. Według wytycznych LeukemiaNet diagnozuje się ją, gdy liczba blastów przekroczy 15%, przy równoczesnym zwiększeniu odsetka bazofili powyżej 20% i przetrwałej trombocytopenii niezwiązanej z leczeniem. Objawy kliniczne w fazie akceleracji to wysoka gorączka, uczucie zmęczenia (spowodowane anemią), infekcje, krwawienia. Średni czas trwania fazy akceleracji szacuje się na 18 miesięcy, aczkolwiek czasami dochodzi do nagłego przejścia do fazy kryzy blastycznej w ciągu 6 miesięcy. Według różnych źródeł faza akceleracji może trwać od 6 do 24 miesięcy.

Definicja fazy kryzy blastycznej również nie została ujednoczona, jednakże najczęściej przyjmuje się, iż rozpoczyna się ona, gdy poziom blastów we krwi przekracza 30%, a wtórne efekty cytogenetyczne są takie same jak w fazie akceleracji. Ze względu na zaawansowanie choroby liczba pacjentów diagnozowanych w czasie kryzy blastycznej jest niewielka w porównaniu do wcześniejszych faz. Czas trwania tej fazy określa się na 3–6 miesięcy, po czym następuje zgon. Niektóre źródła określają medianę przeżycia w fazie kryzy blastycznej na 3–9 miesięcy. Wśród objawów klinicznych wymienia się m.in. przewlekłą anemię, krwawienia, potliwość, ból kości, utratę wagi, powiększoną śledzionę, wątrobę i węzły chłonne.

Źródło: Zał. 1

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3-fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę. W ~50% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 30% limfoblastów. Niekiedy (u ~10% chorych) dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku. Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem. Źródło: Szczeklik 2011

## Rokowanie

PBSz jest postępującą chorobą, która w zaawansowanych stadiach wiąże się z obniżeniem jakości życia, a nieleczona nieuchronnie prowadzi do zgonu. Obecnie nie ma możliwości całkowitej eradykacji choroby za pomocą dostępnej farmakoterapii, dlatego też główne cele leczenia skupiają się wokół wydłużenia czasu przeżycia, zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy jakości życia chorych. Źródło: Zał. 1

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2 roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7 roku terapii wynosi 0,4%. Źródło: Szczeklik 2011

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2 Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego. Źródło: ChPL

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Tasigna, 150 mg, 112 kapsułek, EAN 5909990833573
Substancja czynna	nilotynib
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej Abl onkoproteiny Bcr Abl, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko Bcr-Abl i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form Bcr-Abl opornych na imatyn b. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 3) dopuszczony do obrotu jest również preparat Tasigna (nilotynib) 200 mg kapsułki twarde, kod EAN 5909990073535.

Preparat Tasigna (nilotynib) 200 mg kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia,
- CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML w przełomie blastycznym.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 19.11.2007r. Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Tasigna® do leczenia pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia PBSz.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	23 grudnia 2010 roku Komisja Europejska wydała również zezwolenie na stosowanie w I linii leczenia PBSz. 2. Nie dotyczy
Wnioskowane wskazanie	<i>Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia.</i>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zaleca się podawanie dawki 300 mg produktu leczniczego Tasigna dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązanej z chorobą podstawową - białaczką - może być konieczne zaprzestanie podawania produktu Tasigna przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	-
Przeciwwskazania	<i>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</i>
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK – przewlekła białaczka szpikowa 3 grudnia 2007 Komisja Europejska przyznała nilotynibowi status leku sierociego



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

W dniu 17 czerwca 2010 roku FDA wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz (I linia leczenia). Źródło: ChPL, Zał. 4, 5

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją. Źródło: Zał. 4, 5.

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego. Źródło: Projekt programu lekowego PBSz

Nazwa programu	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)
Cel programu	brak
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR/ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+);</li> <li>2) Wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>3) Stan ogólny według WHO 0-2;</li> <li>4) Chorzy w fazie przewlekłej z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową;</li> <li>5) Chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczenia nilotynibem, którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 12 miesiącach leczenia;</li> <li>6) Chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczenia imatinibem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u których występuje oporność na imatinib nie związana z obecnością mutacji T315I;</li> <li>b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia</li> <li>c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach leczenia</li> <li>d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia</li> <li>e) u których brak jest większej odpowiedzi molekularnej po 18 miesiącach leczenia imatinibem</li> <li>f) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną ze stwierdzoną progresją choroby</li> <li>g) nietolerujący imatinibu</li> </ol> </li> <li>7) Chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczenia dazatynibem <ol style="list-style-type: none"> <li>a) nietolerujący dazatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem.</li> </ol> </li> <li>8) Chorzy w fazie akceleracji <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z opornością lub nietolerancją poprzedniego leczenia, w tym leczenia imatinibem lub dazatynibem</li> </ol> </li> <li>9) Chorzy po allogenicznej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby</li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;</li> <li>2) Toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych działań niepożądanych, które nie ustępują po czasowym zaprzestaniu podawania leku lub redukcji dawki zgodnie</li> </ol>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	<p>z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>3) Stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p>4) Brak skuteczności leku w pierwszym rzucie leczenia fazy przewlekłej:</p> <p>a) brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku,</p> <p>b) brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach (Ph+&gt;35%),</p> <p>c) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia,</p> <p>5) Brak skuteczności w kolejnych rzutach terapii leczenia:</p> <p>a) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 3 miesiącach stosowania leku (Ph+&gt;95%)</p> <p>b) brak mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach stosowania leku (Ph+&gt;66%)</p> <p>c) brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach (Ph+&gt;35%)</p> <p>6) Znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy</p> <p>7) Progresa choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>U chorych leczonych nilotynibem w pierwszym rzucie leczenia zaleca się podawanie dawki 600 mg nilotynibu na dobę podawanej w dwóch dawkach po 300 mg co 12 godzin. U chorych leczonych nilotynibem po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych, zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotyn bu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin. Nilotynib należy przyjmować na czczo. Nie należy spożywać posiłków na dwie godziny przed i jedną godzinę po przyjęciu leku. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej i/lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>Raz w miesiącu (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <p>a) Morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),</p> <p>b) AspAT, AlAT</p> <p>c) Kreatynina</p> <p>d) Bilirubina</p> <p>Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: po 3, 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 miesięcy aż do osiągnięcia CCyR, a potem co 12 miesięcy (jeśli regularna kontrola przebiegu leczenia przy pomocy RQ-PCR nie jest możliwa). Zawsze w przypadku niepowodzenia leczenia (oporność pierwotna lub wtórna) oraz w przypadkach niewyjaśnionego wystąpienia anemii, leukopenii lub trombocytopenii.</p> <p>Badanie ilościowe PCR: w chwili rozpoznania, następnie co 3 miesiące do uzyskania i potwierdzenia większej odpowiedzi molekularnej, następnie przynajmniej raz/6 miesięcy.</p>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<p>Nie podano</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu



Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	<b>Bieniaszewska M, Hellmam A, Preisner W. Nowotwory mieloproliferacyjne w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011” - tom II, 600-602”</b>	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej można podzielić w zależności od okresu terapii na leczenie wstępne — związane z cytoredukcją, dotyczącą części chorych, i leczenie właściwe, które ma doprowadzić do eliminacji komórek Ph-dodatnich. Leczenie właściwe fazy przewlekłej: stosuje się: inhibitory kinazy tyrozynowej (imatynib, dasatynib, nilotynib), transplantację alogeniczną komórek krwiotwórczych, interferon alfa i hydroksykarbamid (jako leczenie paliatywne w wybranej grupie osób). Lekiem pierwszego rzutu u zdecydowanej większości chorych z przewlekłą białaczką szpikową jest obecnie imatynib. W przypadku pierwotnej oporności na leczenie imatynibem, zaleca się zwiększenie dawki imatynibu lub zastosowanie dasatynu lub nilotynibu. W przypadku stwierdzenia mutacji powodujących oporność na te leki należy rozważyć zastosowanie alloBMT, interferonu alfa lub hydroksykarbamidu.
Polska	<b>Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w 2011 roku — dokument dotyczący polskich uzgodnień</b>	Eksperti stwierdzili, że nilotynib w dawce 300 mg stosowany 2 razy na dobę jest skuteczniejszy (szybsza i głębsza odpowiedź molekularna) i bezpieczniejszy niż IM w terapii chorych z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Badanie ENEST1st będzie pomocne w zrozumieniu potencjalnych czynników identyfikujących tych pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię TKI. Podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań nad nowymi lekami, które umożliwią uzyskanie odpowiedzi u tych chorych. W tym kontekście wymieniano połączenia nilotynu z inhibitorami kinazy Aurora lub inhibitorami Smoothened. <i>Spotkania robocze były finansowane przez Novartis Oncology.</i>
Wielka Brytania	<b>NICE, kwiecień 2012</b>	W pierwszej linii terapii u dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+) zaleca się zastosowanie imatynibu. Nilotynib jest zalecany jako opcja w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+) jeśli producent udostępni nilotyn b z rabatem uzgodnionym w ramach systemu dostępu pacjenta. Wartość ICER dla nilotynibu w I linii przed imatynibem w porównaniu do imatynibu w I linii przed nilotynibem nie przekracza przyjętej akceptowalnej wartości w NHS. Dazatynib nie jest zalecany w I linii leczenia u tych pacjentów, gdyż wartość ICER w porównaniu do imatynibu przekracza przyjętą akceptowalną wartość i nie jest on lekiem kosztowo-efektywnym. Komitet stwierdził, iż dostępne dowody sugerują, iż dazatynib i nilotynib zapewniają lepszą korzyść kliniczną mierzoną za pomocą zastępczych punktów końcowych niż imatynib w standardowej dawce w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą CML. Ogólnie Komitet stwierdził, iż nie było wystarczających dowodów, aby rozróżnić dazatynib i nilotynib pod względem skuteczności klinicznej. Ponadto biorąc pod uwagę, iż nilotynib i imatynib mają porównywalny współczynnik kosztów-efektywności, jeden z nich powinien być znacząco tańszy i preferowany w stosowaniu.
Austria	<b>Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft, styczeń 2011</b>	Od 2002 roku imatynib jest terapią z wyboru w I linii leczenia u pacjentów z przewlekłą CML. The Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA) w październiku 2010 roku przyjął pozytywną opinię zalecającą stosowanie nilotynu bu i dazatynu bu w I linii terapii pacjentów z przewlekłą CML (Ph+). Wyniki badania porównującego nilotynib z imatynibem wskazują iż nilotynib jest bardziej skuteczny w terapii nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą CML, jednak należy podkreślić, że oceniano zastępcze punkty końcowe i nie wiadomo w jaki sposób przełożyć te wyniki na przeżycie bez progresji choroby i całkowite przeżycie. Niezbędne są dłuższe badania, które dostarczą informacji o czasie trwania odpowiedzi na leczenie, rozwoju oporności na terapię i profilu działań niepożądanych. Niezbędne jest również przeprowadzenie badania bezpośrednio porównującego nilotynib z dazatynem.
Europa	<b>ESMO 2010</b>	Nie zaleca się allogenicznej transplantacji szpiku w leczeniu I linii pacjentów z CML z uwagi na wysoką śmiertelność. Imatynib jest standardem leczenia w I linii terapii pacjentów z przewlekłą CML. Nie zaleca się stosowania hydroksymocznika. W przypadku niepowodzenia terapii imatynibem, zaleca się zastosowanie nilotynibu/dazatynibu. <i>Jeden z autorów zgłosił konflikt interesów.</i>
Europa	<b>European LeukemiaNet 2010</b>	Przewlekła CML – w I linii leczenia zaleca się stosowanie imatynibu. Tyko u kobiet w ciąży i w okresie laktacji leczeniem I linii będzie interferon $\alpha$ . U osób z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, głównie chorobami nowotworowymi, u których przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 lat, można rozważać leczenie paliatywne hydroksykarbamidem. Allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych jako terapia liniowa jest stosowana rzadko. Takie postępowanie może dotyczyć chorych młodych i obciążonych wysokim ryzykiem progresji choroby Faza akceleracji/kryzy blastycznej, pacjenci nieleczeni TKI – w I linii leczenia zaleca się zastosowanie allogenicznej transplantacji szpiku, poprzedzonej terapią imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem w przypadku mutacji słabo wrażliwych na imatynib. <i>Większość autorów zgłosiła konflikt interesów</i>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia


międzynarodowe	<b>National Comprehensive Cancer Network 2011</b>	Imatinib jest lekiem z wyboru w I linii terapii pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą CML. Dazatynib i nilotynib mogą być rozważone jako lek I linii leczenia u tych pacjentów ze średnim – wysokim ryzykiem w skali Sokal lub Hasford <sup>1</sup> . Niezbędne są długoterminowe badania, które pozwolą stwierdzić, czy TKI drugiej generacji mogą być zalecane jako terapia standardowa I linii leczenia. <i>Większość autorów zgłosiła konflikt interesów.</i>
----------------	---	--

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	„Obecnie chorzy z CML Ph+ w fazie przewlekłej są leczeni imatinibem w ramach programu terapeutycznego”	„Leczenie imatinibem CML Ph+ zostanie zastąpione lekiem Tasigna.”	„Obecnie stosowanie imatinibu jest tańsze. Ale uwzględniając fakty wyżej przedstawione dotyczące długofalowych skutków takiego leczenia, bardziej opłaca się stosować Tasigna”	Badania ENEST (Saglio G i wsp: Kantarjian HG i wsp. - patrz niżej) wykazały, że Tasigna stosowana w fazie przewlekłej CML z obecnością chromosomu Ph daje lepsze wyniki niż imatinib - mierzone m.in. MMR (dużą molekularną odpowiedzią) i CMR (całkowitą molekularną odpowiedzią). U pacjentów z remisją molekularną nie zaobserwowano nawrotów, a odsetek pacjentów w remisji leczonych Tasigną jest wyższy niż leczonych imatinibem. Dane te stały się podstawą do zarejestrowania tego leku przez FDA do leczenia fazy przewlekłej CML. W związku z powyższym lepsze wyniki uzyskiwane na początku mogą być przesłanką do dłuższego czasu przeżycia chorych leczonych Tasigną. Dotychczas takich danych nie ma ponieważ nie upłynął odpowiedni czas. Referencje: Saglio, G et al. Nilotin b versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. New Engl J Med 362: 2251-9, 2010	„Wytyczne są zawarte w programie terapeutycznym, który Państwo załączyliście do tego pisma, a podpisane przez P. A. Fałka.

<sup>1</sup> Dwie najpopularniejsze skale oceniające ryzyko u pacjentów z PBSz uwzględniają wiek pacjenta, wyniki oznaczeń morfologicznych oraz wielkość śledziona. Obie dzielą pacjentów na 3 grupy rokownicze w zależności od wartości wcześniej wyliczonego współczynnika: grupę o dobrym, pośrednim i złym rokowaniu. Źródło: *Zal. 1., str. 28*

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

				<p>Giles, F.J. et al. Nilotin b superior to imatinib as first-line for CML Expert Rev: Hematology 3:665-73, 2010</p> <p>Kantarjian, H.M. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up the phase 3 randomised ENESTnd tiala. Lancet 12:841-51,2011</p>	
	„Wszyscy chorzy z nowo rozpoznaną CML są obecnie leczeni w I linii imatynibem”	„W przypadku dostępności inih bitorów kinazy BCR-ABL II generacji nilotinibu i dazatynibu jako leków I linii w terapii CML CP zastępują one częściowo imatynib”	„Imatynib 400 mg/dobę”	<p>„Imatynib 400 mg/dobę”</p> <p>1. de Lavallade li, Apperley J.F., Khorashad J.S. i wsp. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J. Clin.Oncol. 2008; 26: 3358-3363.</p> <p>2. Deininger VL, O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood. 2009;114:462.</p>	<p>„Imatynib, nilotinib, dazatyn b”</p> <p>1. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. i wsp. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J. Clin.Oncol. 2008; 26: 3358-3363.</p> <p>2. Deininger ML, O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood. 2009;114:462.</p> <p>3. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S. i wsp. Nilotin b as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 392-397.</p> <p>4. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S. i wsp. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 398-404.</p> <p>5. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 2251-2259.</p> <p>6. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362; 2260-2270.</p>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	„Imatynib, hydroksykarbonamid stosowany jest krótko u chorych z dużą leukocytozą jako postępowanie przygotowujące do podania imatynibu (obniżenie liczby krwinek białych)”	„Imatyn b”	„Imatynib (powszechnie); hydroksykarbamid – sporadycznie w leczeniu paliatywnym lub jako przygotowanie do terapii imatynibem.”	„Imatynib – skuteczność udowodniona kilkuletnimi badaniami IRIS i kilkunastoletnią obserwacją kliniczną.”	„F. Giles i wsp. („Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w 2011r. – dokument dotyczący polskich uzgodnień”, Hematologia, 2011, 2, supl. B, 8-11) wyrażają opinię, że nilotynib w dawce 600 mg/dz „jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy niż IM” w omawianym wskazaniu. A. Hellman i wsp. w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011r. Via Media, Gdańsk, 2012r.” wymieniają nilotynib obok IM i dasatynibu jako lek I rzutu w terapii CML (faza przewlekła). Podkreślają oni większą skuteczność inhibitorów 2-giej generacji w porównaniu z IM wymienionym we wniosku wskazaniu (str. 597)”
	„W Polsce najczęściej obecnie stosuje się imatynib w ramach dotychczasowego programu terapeutycznego. Poza tym, część chorych otrzymuje hydroksylarbamid, pojedynczy chorzy: busulfan, interferon (dotyczy to kobiet w ciąży, które mają tę chorobę), a także nadal u niektórych chorych wykonuje się przeszczepienie alogenicznego szpiku. Wreszcie, część chorych otrzymywała nilotynib lub dasatynib w ramach badań klinicznych, do których rekrutację niedawno zakończono.”	„Stosowanie imatynibu w pierwszej linii leczenia, co może również mieć implikacje ekonomiczne, gdyż ochrona patentowa imatynibu niedługo się skończy, a wejście leków generycznych może zmniejszyć koszty terapii imatynibem”	„Najtańsze jest obecnie stosowanie hydroksykarbamidu”	„Dwa leki okazały się wywierać silniejsze działanie niż imatynib pod względem wydłużenia życia: są to nilotynib i dasatyn b. Parę podobnych substancji jest w badaniach klinicznych (bosutinib i pomatynib), ale nie ma jeszcze wyników tych badań.”	„Wytyczne właśnie ulegają zmianie. Ich najnowsza wersja powinna się ukazać lada dzień.”
	„Aktualnie w Polsce chorzy w fazie przewlekłej CML otrzymują w pierwszej linii inhibitor kinazy tyrozynowej I generacji – imatynib. Jest to około 300 nowych chorych w ciągu roku. Część chorych w oczekiwaniu na włączenie do programu lekowego, w celu cytotoredukcji otrzymuje	„Stosowanie nilotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na CML zastąpi aktualnie dostępną procedurę - stosowanie imatynibu. Sądzę jednak, że będzie dotyczyć to tylko części chorych: młodszych i z „wysokim” stopniem ryzyka.”	„Najtańszą technologią jest stosowanie hydroksykarbamidu i całkowita rezygnacja z inhibitorów kinazy tyrozynowej. Ten sposób postępowania uważany jest obecnie za przestarzały i może mieć charakter przejściowy do	„Obecnie za najbardziej skuteczną technologię w Polsce uważa się stosowanie w pierwszej linii u chorych na CML imatynibu. 1. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.O. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving IM for chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2408–2417. 2. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. i	„Aktualnie rekomendowaną technologią w Polsce jest stosowanie w pierwszej linii u chorych na CML imatynibu 1. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.O. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving IM for chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2408–2417. 2. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. International randomized study of

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	hydroksykarbamid"		momentu redukcji liczby krwinek białych i włączenia do programu leczenia TKI"	wsp. International randomized study of interferon and STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with IM. Blood 2009; 114: (abstr. 1126)  3. Bacarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6041–6051."	interferon and STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with IM. Blood 2009; 114: (abstr. 1126)  3. Bacarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6041–6051."
	„Obecnie stosowane jest leczenie imatynibem, jako leczenie pierwszoliniowe – co określają polskie zalecenia”	„Ta technologia może zastąpić stosowaną dotychczas technologię leczenia imatynibem”	„W chwili obecnej wcześniej stosowane technologie, które były tańsze nie są zalecane z powodu małej skuteczności w porównaniu z TKI”	„Metodą zapewniającą możliwość trwałego wyleczenia jest przeszczepienie allogenicznego szpiku od rodzeństwa (koszt procedury około 100 tys. zł) lub dawcy niespokrewnionego (koszt około 250 tys. zł). Te procedury obciążone są wyższym ryzykiem i stosowane do leczenia w razie oporności”	„Zalecenia opublikowane w Polsce zalecają stosowanie imatynibu zgodnie z wiedzą i regulacjami administracyjnymi z wcześniejszego okresu  9. Bieniaszewska M, Hellmam A, Preisner W Nowotwory mieloproliferacyjne w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011” - tom II, 600-602”

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowy	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w ramach programu lekowego</b>										
Imatinibum	Glivec, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909990001057	1064.0, Imatinib	4488	4802,16	4802,16	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)	bezpłatne	0
Imatinibum	Glivec, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909990001071	1064.0, Imatinib	8976	9604,32	9604,32	Leczenie zaawansowanego włókniakomięsa guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C 44, C 49) Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)	bezpłatne	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25	m.in. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)	bezpłatne	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861217	1024.1, interferonum alfa	211,68	226,5	226,5		bezpłatne	0

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	j.m./ml									
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	448,95	448,95		bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	323,25	323,25		bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	538,73	538,73		bezpłatne	0
Busulfanum	Myleran, tabl. powl., 2 mg	100 tabl. powl.	5909990277926	1101.0, Busulfanum	1105,92	1183,33	1183,33		bezpłatne	0
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	69,1	69,1	m.in. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)	bezpłatne	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927	1021.0, Hydroxycarbamidum	86,12	92,15	69,1		bezpłatne	0
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymocznik	64,58	69,1	80,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymocznik	86,12	92,15	80,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	23,05

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla nilotynibu w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej w I linii leczenia w analizie wnioskodawcy wskazano imatynib i dazatynib. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów wraz z komentarzem Agencji, przedstawia Tabela 10. *Źródło: Zał. 1*

**Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Imatyn b 400 mg raz dziennie	aktualnie najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w I linii PBSz i zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej	Zgodnie z obecną praktyką, opiniami ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej
Dazatynib 100 mg raz dziennie	podobnie jak nilotynib, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji, zarejestrowanym przez EMA i FDA do stosowania w I linii PBSz, a co za tym idzie z pewnością stanowi opcję terapeutyczną dla nilotynibu.  rekomendowany przez towarzystwa onkologiczne (NCCN) do leczenia I linii PBSz jako lek skuteczniejszy od imatynibu.	Zgodnie z opiniami ekspertów (kilku wymieniło dazatynib) i wytycznymi praktyki klinicznej

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Odnaleziono dwa opracowania wtórne, w których dokonano porównania skuteczności dostępnych inhibitorów kinazy tyrozynowej: Mealing 2010 i Signorovitch 2011. Przegląd Mealing 2010 dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, z kolei przegląd Signorovitch 2011 jest przeglądem niesystematycznym. Szczegółowa analiza wiarygodności przeglądu Mealing 2010 wykazała szereg ograniczeń metodycznych, do których należy m.in. brak informacji na temat zastosowanej strategii, przeszukanych baz oraz terminu przeszukania systematycznego. Wnioski z przeglądów są spójne z wnioskami z analizy klinicznej wnioskodawcy. *Źródło: Zał. 1*

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo nilotynibu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2010-2012, w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono opracowań, spełniających kryteria włączenia. *Źródło: Strategia AOTM*



Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną nilotynibu w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Mealing 2010</b>, uwzględniony w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p> <p>Jedna z autorek jako afiliację podała: Global Health Economics and Outcomes Research, Bristol-Myers Squibb Company</p>	<p><b>Cel: nie sprecyzowano</b></p> <p><b>Synteza wyników:</b> nie można określić z uwagi na brak pełnego tekstu publikacji</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> nie można określić z uwagi na brak pełnego tekstu publikacji</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z nowo zdiagnozowaną przewlekłą CML</p> <p><b>Interwencja:</b> brak ograniczeń</p> <p><b>Komparatory:</b> brak ograniczeń</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie można określić z uwagi na brak pełnego tekstu publikacji</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT i nie-RCT</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 19 badań RCT oceniających skuteczność inh bitorów kinaz BCR-ABL, jak również innych leków stosowanych historycznie w leczeniu I linii PBSz, w tym IFN oraz hydroksymocznika. Trzy randomizowane próby kliniczne zostały włączone do porównania pośredniego inhibitorów kinaz BCR-ABL metodą bayesowską – Mixed Treatment Comparison z użyciem modelu stałego. W jednym z włączonych badań porównywano skuteczność nilotynibu z imatyn bem (ENESTnd), w drugim dazatynibu z imatynibem (DASISION), natomiast w trzecim badaniu dokonano porównania różnych dawek imatynibu (Baccarani 2009).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W porównaniu pośrednim wykazano, iż zarówno nilotyn b, jak i dazatyn b są bardziej skuteczne od imatynibu w indukcji odpowiedzi cytogenetycznej po 6. i 12. miesiącu leczenia oraz odpowiedzi molekularnej MMR w 12. miesiącu leczenia w porównaniu z imatynibem. Porównanie pośrednie dazatynibu z nilotyn bem nie wykazało istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do szansy uzyskania CCgR po 12 miesiącach (OR = 0,96 [0,52; 1,86]).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Szczegółowa analiza wiarygodności przeglądu Mealing 2010 wykazała szereg ograniczeń metodycznych, do których należy brak informacji na temat zastosowanej strategii, przeszukanych baz oraz terminu przeszukania systematycznego. W opisywanej analizie nie uwzględniono badania S0325. Kryteria włączenia badań nie zostały przy tym opisane w sposób wyczerpujący, przez co weryfikacja poprawności wyszukiwania nie jest możliwa. Ponadto autorzy przeglądu nie uwzględnili różnic pomiędzy badaniami w definicji ocenianych punktów końcowych, włączając do tego samego porównania odpowiedź ocenianą w danym punkcie czasowym (analiza typu at vs by) oraz odpowiedź skumulowaną. W związku z tym uzyskane w analizie wyniki obarczone są niepewnością.</p>
<p><b>Signorovitch 2011</b> – przegląd niesystematyczny, uwzględniony w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie pośrednie nilotyn bu z dazatynibem</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Nie podano</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z nowo zdiagnozowaną przewlekłą CML</p> <p><b>Interwencja:</b> nilotynib lub dasatynib</p> <p><b>Komparatory:</b> imatynib</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie wyszczególniono</p> <p><b>Metodyka:</b> nie wyszczególniono</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 2 badania RCT (open-label), III fazy</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Analiza porównawcza wykazała, że odsetek pacjentów uzyskujących MMR po 12 miesiącach leczenia był wyższy dla nilotynibu niż dla dazatynibu (56,8% vs. 45,9%; p = 0,014). Nilotynib zwiększał także prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w porównaniu z dazatynibem (99,5% vs. 97,3%, p = 0,046). Zastosowana metoda porównania pośredniego polegająca na dostosowaniu charakterystyk wyjściowych, nie została jak dotąd powszechnie uznana, a jej użycie w przypadku porównania nilotynibu z dazatyn bem wiąże się z licznymi ograniczeniami. Ze względu na różnice dotyczące oceny charakterystyki wyjściowej analitycy nie mieli możliwości uwzględnienia wszystkich cech w przeprowadzonym dopasowaniu obu populacji. Dotyczy to zwłaszcza wyjściowego rokowania, które w badaniu DASISION było oceniane na podstawie skali Sokala, natomiast badanie ENESTnd używało do tego celu skali Hasforda.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Nilotynib związany był ze znacznie wyższym odsetkiem głównej odpowiedzi molekularnej i przeżycia ogółem w porównaniu z dasatynibem. Przyszłe badanie RCT bezpośrednio porównujące oba leki pozwoliłoby na potwierdzenie tych wniosków i dostarczyłoby dokładnego porównania punktów końcowych w zakresie tolerancji.</p> <p>Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w oparciu o dane surowe z badania ENESTnd oraz opublikowane, zagregowane wyniki badania DASISION. W tym celu przeprowadzono dostosowanie populacji z badania ENESTnd w taki sposób, by jej charakterystyka wyjściowa była identyczna z charakterystyką wyjściową populacji DASISION. Dane poszczególnych pacjentów leczonych nilotynibem zostały dopasowane do odpowiednich danych pacjentów leczonych dazatynibem pod względem takich cech charakterystyki wyjściowej, jak wiek, płeć, wynik w skali ECOG oraz wartości parametrów hematologicznych. Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem nie zostało poprzedzone przeszukaniem systematycznym w celu identyfikacji dowodów naukowych</p>



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania wskazanych w wytycznych AOTM źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

Dodatkowo przeszukano także:

- strony internetowe wszystkich agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony towarzystw zajmujących się problematyką onkologiczną i hematologiczną

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych i doniesienia z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy dokonano 3 stycznia 2012 roku. Źródło: Zał. 1

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 29 czerwca 2012 r. Odnaleziono publikację Larson 2012, przedstawiającą wyniki badania ENESTnd po 3-letnim okresie obserwacji, uwzględnionego w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. Publikacja została opublikowana po dacie ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy, jednakże większość danych zamieszczonych w publikacji została uwzględniona w analizie wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Źródło: Zał. 1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem hydroksymocznika lub anagrelidu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populację stanowili pacjenci po przeszczepie szpiku lub przygotowujący się do przeszczepu,</li> <li>• nie odnaleziono informacji potwierdzających, że populację stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu PBSz,</li> </ul>	brak
Interwencja	nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie,	dawka początkowa nilotynibu była inna niż 300 mg dwa razy dziennie,	brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• imatynib 400 mg raz dziennie</li> <li>• dazatynib w dawce 100 mg raz dziennie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wszystkich grupach stosowano imatynib w monoterapii lub terapii skojarzonej,</li> <li>• pacjenci przyjmowali leki w dawkach niezalecanych w charakterystyce produktu leczniczego</li> </ul>	brak
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony</li> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• progresja choroby do AP/BP</li> <li>• odpowiedź hematologiczna</li> <li>• odpowiedź cytogenetyczna</li> <li>• odpowiedź molekularna, w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o większa odpowiedź molekularna (MMR)</li> <li>o całkowita odpowiedź molekularna (CMR<sup>4,5</sup>)</li> </ul> </li> <li>• utrata pacjentów z badania ogółem</li> <li>• utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych</li> <li>• utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności</li> </ul>	badania zaprojektowane w celu oceny innych punktów końcowych niż wymienione	brak

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność zmiany terapii przeciwnowotworowej</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia</li> <li>• metaanalizy i przeglądy systematyczne</li> </ul>	Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych bez możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności.	brak
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi.</li> </ul>		brak

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną nilotynibu w dawce 300 mg dwa razy dziennie (ENESTnd), oraz dazatynibu w dawce 100 mg raz dziennie (DASISION, S0325). W badaniach tych w grupie kontrolnej podawano imatynib w dawce 400 mg raz dziennie.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania klinicznego porównującego w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu z dazatynibem. Odnaleziono natomiast jedno badanie porównujące nilotynib z imatynibem oraz dwie randomizowane próby kliniczne, w których oceniano dazatynib względem imatynibu. Zastosowanie imatynibu jako wspólnego komparatora pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem, z wykorzystaniem metody Buchera. Z uwagi na charakter i możliwości porównania pośredniego ograniczono się do punktów końcowych, które raportowano zarówno dla nilotynibu, jak i dla dazatynibu. Punkty końcowe raportowane tylko dla jednego z porównań nie były analizowane.

Zidentyfikowano również opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego badanie kliniczne z randomizacją, ukierunkowane na porównanie dazatynibu z imatynibem odnośnie odsetka komórek Ph+ we frakcjach komórek CD34+CD38- oraz CD34+CD38+ po 6 miesiącach (Mustjoki 2012). W badaniu oceniano również odpowiedź cytogenetyczną i molekularną w ramach drugorzędnych punktów końcowych. Z uwagi na małą liczebność próby (N = 46), odmienny sposób zaprojektowania oraz formę publikacji (abstrakt), praca ta została przedstawiona oddzielnie, bez przeprowadzania kumulacji ilościowej z wynikami pozostałych badań dla porównania dazatynibu z imatynibem.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ENESTnd</b> (Saglio 2010, Hughes 2010 (doniesienie konferencyjne), Kantarjian a 2011, materiały Wnioskodawcy) Larson 2012** <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- międzynarodowe,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- otwartej próby,</li> <li>- w grupach równoległych, III fazy</li> <li>- bez zaślepienia</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana okresu leczenia: NIL: 25 mies.; IM: 24,7 mies.</li> <li>- mediana okresu obserwacji: NIL: 25 mies.; IM: 24,7 mies.</li> </ul> Publikacja Larson 2012 – mediana okresu leczenia: NIL: 36,4 mies.; IM: 35,5 mies. mediana okresu obserwacji: 37,6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NIL: 300 lub 400* mg</li> <li>- IM: 400 mg</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>- CP PBSz (6 mies. od diagnozy)</li> <li>- potwierdzony Ph+</li> <li>- prawidłowo funkcjonujące organy oraz ECOG <math>\leq 2</math></li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej przed rozpoczęciem badania, z wyjątkiem leczenia imatynibem, trwającego <math>\leq 2</math> tyg.</li> <li>- terapia jakimkolwiek lekiem stosowanym w PBSz, trwająca <math>&gt; 2</math> tyg., z wyjątkiem HU oraz anagrelidu</li> <li>- upośledzenie funkcji serca.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> NIL: 282, IM: 283	<u>Pierwszorzędowy:</u> MMR <u>Drugorzędowy:</u> całkowita odpowiedź molekularna, CCgR, PCgR, mCgR, minCgR, AP/BP, progresja do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej, czas do AP/BP, czas do uzyskania MMR, czas do uzyskania MMR, czas do uzyskania progresji AP/BP, przeżycie całkowite, czas przeżycia wolny od progresji, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie po progresji do AP/BP, progresja, zgon, zgon z powodu PBSz <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane,

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

				utrata pacjentów z badania, parametry biochemiczne
<p>DASISION (Kantarjian a 2010 - doniesienie konferencyjne, Shah 2010 - doniesienie konferencyjne, Kantarjian b 2010, Kantarjian b 2011, Hochhaus 2011 - doniesienie konferencyjne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- międzynarodowe,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- otwartej próby,</li> <li>- w grupach równoległych, III fazy</li> <li>- bez zaślepienia</li> <li>- mediana okresu leczenia: DAS: 24,9 mies.; IM: 24,9 mies.</li> <li>- mediana okresu obserwacji: DAS: 26,5 mies.; IM: 26,7 mies.</li> <li>- typu superiority</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAS: 100 mg</li> <li>- IM: 400 mg</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>- CP PBSz (3 mies. od diagnozy)</li> <li>- potwierdzony Ph+</li> <li>- prawidłowo funkcjonujące organy oraz ECOG <math>\leq 2</math></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia jakimkolwiek lekiem stosowanym w PBSz z wyjątkiem HU lub anagrelidu</li> <li>- kobiety karmiące lub ciężarne</li> <li>- ciężkie upośledzenie funkcji serca</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> DAS: 259; IM: 260</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> CCgR, cCCgR</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> MMR, całkowita odpowiedź molekularna, czas do uzyskania MMR, czas do uzyskania CCgR, czas do uzyskania cCCgR, czas trwania CCgR, czas do AP/BP, czas przeżycia wolny od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS), zgon, zgon z powodu PBSz</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> utrata pacjentów z badania, działania niepożądane, parametry biochemiczne</p>
<p>S0325 (Radich 2010 – doniesienie konferencyjne,</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Southeast Oncology Group</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- otwartej próby,</li> <li>- w grupach równoległych, II fazy</li> <li>- bez zaślepienia</li> <li>- okres leczenia &gt; 12 mies.</li> <li>- okres obserwacji &gt; 12 mies.</li> <li>- typu superiority</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAS: 100 mg.; jeśli &gt;95% Ph+ w 6 miesiącu leczenia eskalacja dawki do 140 mg qd</li> <li>- IM: 400 mg.; jeśli &gt;95% Ph+ w 6 miesiącu leczenia eskalacja dawki do 600 mg qd przez 2 tygodnie, następnie do 800 mg</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>- CP PBSz (do 6 miesięcy od diagnozy)</li> <li>- potwierdzony Ph+, inny wariant translokacji między chromosomami 9 i 22 lub obecność genu bcr-abl</li> <li>- status wg ECOG <math>\leq 2</math></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia jakimkolwiek lekiem stosowanym w PBSz, z wyjątkiem HU i/lub anagrelidu;</li> <li>- poważna operacja przeprowadzona w ciągu ostatnich 28 dni lub też nieodzyskanie stanu zdrowia sprzed operacji;</li> <li>- niestabilna dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wrodzony zespół wydłużonego odcinka QT, poważne komorowe zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odcinka QTc, niekontrolowane nadciśnienie, nienowotworowe choroby krwi</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> DAS: 123; IM: 123</p>	<p>Całkowita odpowiedź molekularna, MMR, CCgR, CHR, niepotwierdzona odpowiedź hematologiczna, brak odpowiedzi hematologicznej, nieprawidłowe oznaczenie odpowiedzi hematologicznej, nasilenie choroby, przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), przeżycie bez nawrotu (RFS), zgon</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> utrata pacjentów z badania, działania niepożądane, parametry biochemiczne</p>

\* W ramach analizy uwzględniono jedynie porównanie nilotynibu w dawce 300 mg względem imatynibu

\*\* Publikacja odnaleziona w ramach aktualizacji wyszukiwania przez analityków AOTM

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Tabela 13. Definicje odpowiedzi cytogenetycznej w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy na podstawie wytycznych praktyki klinicznej.

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet</b>		
odpowiedź cytogenetyczna	całkowita (CCgR)	brak metafaz Ph+
	częściowa (PCgR)	1%–35% metafaz Ph
	mniejsza (mCgR)	36%–65% metafaz Ph
	minimalna (minCgR)	66%–95% metafaz Ph
	brak (noCgR)	>95% metafaz Ph
<b>Wytyczne NCCN</b>		
odpowiedź cytogenetyczna	całkowita (CCgR)	brak metafaz Ph
	większa (MCgR)/ (całkowita + częściowa)	0%–35% metafaz Ph
	częściowa (PCgR)	1%–34% metafaz Ph
	mniejsza (mCgR)	35%–90% metafaz Ph

Tabela 3. Definicje odpowiedzi na molekularnej w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet</b>		
odpowiedź molekularna	całkowita (CMR)	niewykrywalne BCR-ABL mRNA za pomocą PCR w dwóch kolejnych oznaczeniach przy czułości $>10^4$
	większa (MMR)	stosunek BCR-ABL do ABL $<0,1\%$
<b>Wytyczne NCCN</b>		
odpowiedź molekularna	całkowita (CMR)	niewykrywalne BCR-ABL mRNA za pomocą PCR
	większa (MMR)	$\geq 3$ log redukcja BCR-ABL mRNA

„Ze względu na dostępność coraz bardziej czułych metod ilościowej oceny poziomu transkryptu BCR-ABL oraz konieczność ujednoczenia sposobu raportowania remisji molekularnej wprowadzono następujące definicje poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej:

**Większa odpowiedź molekularna (MMR):** zdefiniowana jako  $\geq 3$  log redukcję poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością  $\leq 0,1\%$  dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.

**Całkowita odpowiedź molekularna (CMR):** stanowi głębszy poziom odpowiedzi od MMR, wyróżnia się następujące stopnie jej nasilenia:

- **CMR<sup>4</sup>:** zdefiniowana jako  $\geq 4$  log redukcję poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością  $\leq 0,01\%$  dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.
- **CMR<sup>4,5</sup>:** stanowi najgłębszy z ocenianych stopni odpowiedzi molekularnej i graniczy z progiem detekcji transkryptu BCR-ABL. Odpowiedź ta zdefiniowana jest jako  $\geq 4,5$  log redukcja poziomu BCR-ABL w

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością  $\leq 0,0032\%$  dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.”

**Tabela 15. Definicja poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej w skali międzynarodowej podane w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Rodzaj odpowiedzi molekularnej	Definicja punktu końcowego	
	Redukcja poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu	Stosunek transkryptu BCR-ABL do transkryptu ABL w badaniu IRIS
MMR	$\geq 3$ log	$\leq 0,1\%$
CMR <sup>4</sup>	$\geq 4$ log	$\leq 0,01\%$
CMR <sup>4,5</sup>	$\geq 4,5$ log	$\leq 0,0032\%$

Źródło: Zał. 1

**Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Badanie	
	DASISION	ENESTnd
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (complete cytogenetic response) - CCgR	brak metafaz Ph-pozytywnych w szpiku kostnym (brak metafaz Ph-pozytywnych w co najmniej 20 komórkach metafazowych w jednym badaniu)	
Potwierdzona odpowiedź cytogenetyczna – potwierdzona CCgR	brak metafaz Ph-pozytywnych w co najmniej 20 komórkach metafazowych w 2 kolejnych badaniach za pomocą techniki barwienia prążkowego G	-
Większa odpowiedź molekularna (major molecular response) – MMoIR (MMR)	poziom transkryptu BCR-ABL $\leq 0,1\%$ we krwi obwodowej w RQ-PCR (reakcja łańcuchowej polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym, ang. real-time quantitative polymerase chain reaction) wg Skali Międzynarodowej, co odpowiada redukcji $\geq 3$ log <sub>10</sub> kopii transkryptu BCR-ABL.	
Progresja choroby	Wystąpienie któregoś z następujących zdarzeń: podwojenie liczby leukocytów do liczby komórek leukocytów do $>20 \times 10^9/l$ przy braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR); utrata CHR; wzrost ilości metafaz Ph-pozytywnych w szpiku kostnym do $>35\%$ ; progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego PBS, zgon z jakiegokolwiek przyczyny.	Progresja choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego
Przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do progresji lub śmierci	
Całkowite przeżycie	Od daty randomizacji do zgonu	

**Tabela 17. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
ECOG	skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; stopień sprawności w tej skali może przyjąć wartość od 0 do 5 – im większa wartość, tym cięższy stan chorego; 0 oznacza że pacjent jest w pełni aktywny, jest w stanie wykonać wszystkie czynności sprzed choroby bez ograniczeń; 5 oznacza śmierć; przyjęta w badaniu sprawność w skali ECOG $\geq 2$ oznacza, że pacjent jest zdolny do opieki nad sobą, ale niezdolny do pracy i spędza poza łóżkiem ponad połowę dnia.	Przyjęcie kryterium ECOG 0-2 sprawia że do badania klinicznego kwalifikowani są pacjenci w dobrym stanie ogólnym
Skala ryzyka Hasforda	Ocenę ryzyka wylicza się na podstawie poniższych zależności: Ocena Hasforda = $(0,6666 \times \text{wiek [0 jeżeli } < 50 \text{ lat; 1 w innym przypadku]} + 0,0420 \times \text{wielkość śledziona [cm poniżej łuku żebrowego]} + 0,0584 \times \text{liczba blastów [\%]} + 0,0413 \times \text{liczba eozynofili [\%]} + 0,2039 \times \text{liczba bazofili [0 jeżeli } < 3\%; 1 \text{ w innym przypadku]} + 1,0956 \times \text{liczba trombocytów [0 jeżeli } < 1500 \times 10^9/l; 1 \text{ w innym przypadku]} \times 1000,50$ Podział ryzyka progresji choroby wg skali Hasforda: - niskie, jeżeli ocena Hasforda $< 780$ , - umiarkowane, jeżeli ocena Hasforda $780-1480$ , - wysokie, jeżeli ocena Hasforda $> 1480$ .	W badaniach, które włączono do porównania pośredniego stosowano różne skale oceniające ryzyko prognostyczne. Może to utrudniać interpretację wyników.



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Skala ryzyka Sokal	Ocena Sokala= $e^{0,0116 \times (\text{wiek} [\text{lata}] - 43,4) + 0,0345 \times (\text{wielkość śledziony} [\text{cm poniżej łuku żebrowego}] - 7,51) + 0,188 \times (\text{trombocyty} \{10^9/l\}/700)^2 - 0,563} + 0,0877 \times (\text{liczba blastów} [\%])$ Ryzyko progresji choroby wg Sokala: niskie <0,8 wg skali Sokala, umiarkowane 0,8-1,2 wg skali Sokala, wysokie >1,2 wg skali Sokala).	
--------------------	--	--

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-4315-12/2012

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez Wnioskodawcę były średniej (3 pkt. w skali Jadad) lub niskiej (2 pkt. Jadad) jakości. Wszystkie włączone do analizy badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych. Nie oceniono jakości badania Mustjoki 2011, opublikowanego w formie doniesienia konferencyjnego.

Analizę skuteczności w badaniach przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, czyli uwzględniając wszystkich randomizowanych pacjentów. Dodatkowo w badaniach ENESTnd i DASISION wykonana została również analiza zgodna z protokołem, w której uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących przez cały okres obserwacji terapię, do której zostali przydzieleni w wyniku randomizacji. Analiza bezpieczeństwa wykonana została w oparciu o zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W ocenie autorów analizy wnioskodawcy, „W badaniu DASISION wyniki w odniesieniu do większości punktów końcowych raportowano w sposób kompletny, jedynym ograniczeniem jest fakt, że odpowiedzi cytogenetyczne i molekularne raportowano w sposób skumulowany (by) dla całego okresu obserwacji, nie przedstawiono natomiast danych dla odpowiedzi ocenianych w danym punkcie czasowym (at). W badaniu S0325 wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz działań niepożądanych opisano dla całego dostępnego okresu obserwacji, tj. dla co najmniej 24 miesięcy, natomiast wyniki odnoszące się do odpowiedzi na leczenie przedstawiono jedynie po 12 miesiącach obserwacji. Ponadto w żadnym z dostępnych okresów obserwacji nie przedstawiono danych na temat odsetka pacjentów z progresją do faz zaawansowanych, co może stanowić źródło błędu związanego z selektywnym raportowaniem wyników. Biorąc pod uwagę istotne ograniczenia badania S0325, główne źródło informacji dla porównania dazatynibu z imatynibem stanowić będzie badanie DASISION, jako praca o wyższej wiarygodności i mniejszym ryzyku wystąpienia błędu systematycznego.”

Analiza skuteczności w badaniu Mustjoki 2011 przeprowadzona została na pacjentach, którzy kontynuowali leczenie po 12 miesiącach trwania badania. W badaniu nie podano informacji pozwalających na przeprowadzenie krytycznej oceny wiarygodności (m.in. brak informacji o metodzie randomizacji, ukryciu kodu randomizacji itd.).

Badanie DASISION dla dazatynibu według autorów analizy jest najbardziej zbliżone pod względem charakterystyki populacji, jakości metodycznej oraz dawki imatynibu do badania ENESTnd dla nilotynibu. Badania te różnią się odsetkiem chorych przerywających terapię imatynibem po 24 miesiącach oraz częstotliwością oceny parametrów cytogenetycznych, co należy uwzględnić przy interpretacji wyników porównania pośredniego. Tym niemniej oba badania cechują się stosunkowo dużą homogenicznością, dlatego porównanie pośrednie metodą Buchera, uwzględniające pochodzące z nich dane, wydaje się być uprawnione.

Badanie S0325 różni się od pozostałych prac jakością metodyczną, wyższym ryzykiem błędu systematycznego, w tym niepełnym raportowaniem wyników, dużą utratą pacjentów z obserwacji oraz brakiem informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Ponadto istnieją przesłanki dotyczące różnic populacyjnych pomiędzy badaniem S0325 oraz pozostałymi pracami w odniesieniu do liczby leukocytów we krwi, co mogłoby sugerować mniejszy stopień zaawansowania choroby i wcześniejszą diagnozę choroby u pacjentów z badania S0325. Przemawia za tym również wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, raportowane w grupie imatynibu w badaniu S0325, niż w grupach imatynibu pozostałych badań.

Wśród ograniczeń, w analizie Wnioskodawcy wymieniono:

- Tylko jedno randomizowane badanie kliniczne dla porównania nilotynibu z imatynibem włączone do przeglądu systematycznego, co jednak wydaje się zrozumiałe, biorąc pod uwagę niskie rozpowszechnienie PBSz w populacji.
- „Jedynym zastrzeżeniem metodycznym do badań ENESTnd i DASISION jest brak podwójnego zaślepienia. Wydaje się jednak, że z uwagi na obiektywny charakter punktów końcowych ograniczenie to w niewielkim stopniu wpływa na wiarygodność wyników.”

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

- „W badaniu S0325 nie podano zastosowanej metody randomizacji ani informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Ponadto w badaniu tym w trakcie okresu obserwacji (około 24 miesiące) stwierdzono dużą dysproporcję pomiędzy grupami w liczbie osób przedwcześnie przerywających leczenie (36% pacjentów z grupy dazatynibu oraz 54% z grupy imatynibu), natomiast nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów utraconych w trakcie okresu obserwacji.” W badaniu ponadto selektywnie raportowano punkty końcowe.
- „Maksymalny dostępny okres obserwacji wydaje się niewystarczający do jednoznacznego wnioskowania o różnicach pomiędzy nilotynibem a pozostałymi lekami odnośnie przeżycia całkowitego. Dodatkowo w badaniu DASISION (dazatynib vs imatynib) nie podano wyników analizy statystycznej dla przeżycia całkowitego.”

Źródło: Zał. 1

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę przeprowadzono syntezę jakościową dowodów.

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różnią się odsetkiem chorych przerywających terapię imatynibem po 24 miesiącach oraz częstotliwością oceny parametrów cytogenetycznych, co należy uwzględnić przy interpretacji wyników porównania pośredniego. Tym niemniej oba badania cechują się stosunkowo dużą homogenicznością, dlatego porównanie pośrednie metodą Buchera, uwzględniające pochodzące z nich dane, wydaje się być uprawnione.

Wśród ograniczeń, w analizie Wnioskodawcy wymieniono

- „Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni nilotynib z dazatynibem, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które obarczone jest większym ryzykiem błędu niż porównanie bezpośrednie. Stanowi ono jednak najlepsze dostępne źródło informacji o względnej skuteczności i bezpieczeństwie obu leków i jest zgodne z wytycznymi AOTM. Ponadto badania ENESTnd i DASISION cechują się znacznego stopnia homogenicznością, dlatego przeprowadzone porównanie pośrednie wydaje się w pełni uzasadnione.”
- „Wyniki dotyczące odpowiedzi molekularnych w badaniu DASISION raportowano w sposób skumulowany, co oznacza, że uwzględniano zarówno efekty trwałe, jak również przejściowe. W związku z powyższym nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy obserwowana przewaga dazatynibu nad imatynibem (po 12 i po 24 miesiącach) wynika z różnic w odpowiedziach trwałych, czy tylko w przejściowych (tj. takich, które uzyskano w pierwszych pomiarach, np. po 3 lub 6 miesiącach, ale utracono w terminie późniejszym). W przypadku nilotynibu dostępne były zarówno wartości skumulowane (analogicznie jak dla dazatynibu), jak również wartości oceniane w danym punkcie czasowym (typu at), które uwzględniają wyłącznie odpowiedzi trwałe.”
- „Niektóre wyniki dotyczące działań niepożądanych raportowano jedynie w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem, bez podania dokładnej liczby zdarzeń w grupie. Przeliczenie odsetka pacjentów z bólem głowy na liczbę zdarzeń w porównaniu nilotynibu z imatynibem mogło skutkować popełnieniem błędu związanego z zaokrągleniem uzyskanych wartości, a w konsekwencji przeszacowaniem lub niedoszacowaniem ryzyka/korzyści w którejś z grup. Z drugiej jednak strony, biorąc pod uwagę wielkość grup w analizowanych badaniach, niepewność związana z zaokrągleniem nie powinna przekraczać 1–2 pacjentów, co wydaje się mieć marginalny wpływ na wynik analizy jako całości.”
- „W badaniu DASISION dane odnośnie zaburzeń biochemicznych podano tylko dla pojedynczych parametrów (głównie stopień 3–4), dlatego porównanie pośrednie pomiędzy nilotynibem a dazatynibem odnośnie ich wpływu na parametry biochemiczne było ograniczone wyłącznie do zdarzeń w stopniu 3–4. Dane dla niektórych istotnych klinicznie punktów końcowych (np. zgonów z powodu PBSz po 36 miesiącach) raportowano jedynie w badaniu ENESTnd, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nilotynibem a dazatynibem.”

Źródło: Zał. 1

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

- Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Porównanie oparto na wynikach badania RCT ENESTnd. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

**Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem.**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
MMR w danym punkcie czasowym	3 mies.	25/282 (9%)	3/283 (1%)	<b>8,36 (2,55; 27,38)</b>	<b>13 (9; 24)</b>
	6 mies.	93/282 (33%)	34/283 (12%)	<b>2,74 (1,92; 3,92)</b>	<b>5 (4; 7)</b>
	9 mies.	121/282 (43%)	51/283 (18%)	<b>2,38 (1,79; 3,16)</b>	<b>5 (4; 6)</b>
	12 mies.	124/282 (44%)	63/283 (22%)	<b>1,98 (1,53; 2,55)</b>	<b>5 (4; 8)</b>
	24 mies.	175/282 (62%)	105/283 (37%)	<b>1,67 (1,40; 2,00)</b>	<b>4 (4; 6)</b>
MMR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)	12 mies.	155/282 (55%)	76/283 (27%)	<b>2,05 (1,64; 2,55)</b>	<b>4 (3; 5)</b>
	18 mies.	182/282 (66%)	113/283 (40%)	<b>1,65 (1,40; 1,95)</b>	<b>4 (3; 6)</b>
	24 mies.	201/282 (71%)	124/283 (44%)	<b>1,63 (1,40; 1,89)</b>	<b>4 (3; 6)</b>
	36 mies.	206/282 (73%)	150/283 (53%)	<b>1,38 (1,21; 1,57)</b>	<b>5 (4; 9)</b>
MCgR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)	12 mies.	238/282 (84%)	219/283 (77%)	<b>1,09 (1,01; 1,18)</b>	<b>15 (8; 181)</b>
CCgR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)	6 mies.	189/282 (67%)	127/283 (45%)	<b>1,49 (1,28; 1,74)</b>	<b>5 (4; 8)</b>
	12 mies.	226/282 (80%)	184/283 (65%)	<b>1,23 (1,11; 1,37)</b>	<b>7 (5; 13)</b>
	18 mies.	240/282 (85%)	209/283 (74%)	<b>1,15 (1,06; 1,25)</b>	<b>9 (6; 22)</b>
	24 mies.	245/282 (87%)	218/283 (77%)	<b>1,13 (1,04; 1,22)</b>	<b>11 (7; 29)</b>

Odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny większej odpowiedzi molekularnej (MMR), większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCgR) i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR) dla wszystkich ocenianych punktów czasowych, nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia tych punktów końcowych.

**Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności, Względna korzyść uzyskania CMR dla porównania nilotynibu z imatynibem**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
CMR <sup>4</sup> w danym punkcie czasowym	12 mies.	33/282 (12%)	11/283 (4%)	<b>3,01 (1,55; 5,84)</b>	<b>13 (9; 30)</b>
CMR <sup>4</sup> skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)	12 mies.	68/282 (24%)	28/283 (10%)	<b>2,44 (1,62; 3,67)</b>	<b>8 (5; 13)</b>
	24 mies.	124/282 (44%)	58/283 (20%)	<b>2,15 (1,65; 2,80)</b>	<b>5 (4; 7)</b>
	36 mies.	141/282 (50%)	74/283 (26%)	<b>1,91 (1,52; 2,40)</b>	<b>5 (4; 7)</b>
CMR <sup>4,5</sup> w danym punkcie czasowym	12 mies.	12/282 (4%)	1/283 (0%)	<b>12,04 (1,58; 92,00)</b>	<b>26 (16; 70)</b>
CMR <sup>4,5</sup> skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)	12 mies.	37/282 (13%)	11/283 (4%)	<b>3,38 (1,76; 6,48)</b>	<b>6 (6; 7)</b>
	18 mies.	59/282 (21%)	17/283 (6%)	<b>3,48 (2,08; 5,82)</b>	<b>7 (5; 11)</b>



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB (95% CI]	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
	24 mies.	74/282 (26%)	29/283 (10%)	<b>2,56 (1,72; 3,81)</b>	<b>7 (5; 11)</b>
	36 mies.	90/282 (32%)	42/283 (15%)	<b>2,15 (1,55; 2,98)</b>	<b>6 (5; 10)</b>

Różnice znamienne statystycznie wykazano również przy ocenie wystąpienia całkowitej odpowiedzi molekularnej, tj. CMR<sup>4</sup> oraz CMR<sup>4.5</sup> oznaczanych w 12 miesiącu obserwacji, jak również dla odpowiedzi skumulowanej: CMR<sup>4</sup> i CMR<sup>4.5</sup> mierzonych po 12, 24 i 36 miesiącach, nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia tych punktów końcowych.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności, ryzyko względne wystąpienia progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP) dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Progresja do AP/BP	14 mies.	2/282 (1%)	11/283 (4%)	<b>0,18 (0,04; 0,82)</b>	<b>32 (18; 139)</b>
	18 mies.	2/282 (1%)	12/283 (4%)	<b>0,17 (0,04; 0,74)</b>	<b>29 (17; 102)</b>
	24 mies.	2/282 (1%)	12/283 (4%)	<b>0,17 (0,04; 0,74)</b>	<b>29 (17; 102)</b>
	36 mies.	2/282 (1%)	12/283 (4%)	<b>0,17 (0,04; 0,74)</b>	<b>29 (17; 102)</b>
Progresja do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej	18 mies.	2/282 (1%)	17/283 (7%)	<b>0,12 (0,03; 0,51)</b>	<b>19 (13; 43)</b>
	24 mies.	2/282 (1%)	17/283 (7%)	<b>0,12 (0,03; 0,51)</b>	<b>19 (13; 43)</b>
	36 mies.	2/282 (1%)	17/283 (7%)	<b>0,12 (0,03; 0,51)</b>	<b>19 (13; 43)</b>

Również w przypadku oceny ryzyka wystąpienia progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP) oraz progresji do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem dla wszystkich ocenianych punktów czasowych.

Tabela 19. Ocena skuteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Przeżywalność (%)		HR (95% CI)	Wartość p
		Nilotynib	Imatynib		
Przeżycie całkowite	18 mies.	98,5	96,9	bd	0,28
	24 mies.	97,4	96,3	bd	0,6485
	36 mies.	95,1	94,0	0,8 (0,4; 1,6)	0,4413
Przeżycie wolne od zdarzeń	24 mies.	96,4%	93,6%	0,53 (0,24; 1,21)	0,1244
Czas przeżycia wolny od progresji	24 mies.	98,0%	95,2%	0,40 (0,14; 1,13)	0,0736
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Przeżywalność (%)		HR (95% CI)	Wartość p
		Nilotynib	Imatynib		
Zgony ogółem	14 mies.	3/282 (1%)	4/283 (1%)	0,75 (0,17; 3,33)	NS
	18 mies.	5/282 (2%)	9/283 (3%)	0,56 (0,19; 1,64)	NS
	24 mies.	9*/282 (3%)	11**/283 (4%)	0,82 (0,35; 1,95)	NS
	36 mies.	13/282 (5%)	17/283 (6%)	0,77 (0,38; 1,55)	NS
Zgony związane z PBSz	18 mies.	2/282 (1%)	8/283 (3%)	0,25 (0,05; 1,17)	NS
	24 mies.	5/282 (2%)	10/283 (4%)	0,50 (0,17; 1,45)	NS
	36 mies.	5/282 (2%)	14/283 (5%)	<b>0,36 (0,13; 0,98)</b>	<b>32 (17; 466)</b>

\* 5 związanych z CML, 1 z powodu ciężkiego zapalenia płuc, dla pozostałych analityk nie odnalazł przyczyn w publikacji

\*\* 10 związanych z CML, dla pozostałych analityk nie odnalazł przyczyn w publikacji

Nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego po 18, 24 i 36 miesiącach obserwacji, oraz przeżycia wolnego od zdarzeń czy czasu przeżycia wolnego od progresji po 24 mies. leczenia. Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem było porównywalne w obu grupach, natomiast w przypadku oceny częstości występowania zgonów związanych z przewlekłą białaczką szpikową odnotowano różnicę znamiennej statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem po 36 mies. obserwacji, dla pozostałych okresów obserwacji (18 i 24 mies.) nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami.

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib

Mając na uwadze opisane zastrzeżenia dotyczące metodyki, populacji oraz sposobu oceny niektórych punktów końcowych uznano, iż w ramach zasadniczej analizy przeprowadzone zostanie jedynie porównanie pośrednie w oparciu o wyniki badań DASISION oraz ENESTnd. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również porównanie pośrednie uwzględniające wyniki badania S0325, w którym dane skumulowane z badań DASISION oraz S0325 zostały porównane z wynikami pracy ENESTnd.

Tabela 20. Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib, wyniki badań DASISION oraz ENESTnd

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	NIL vs IM	DAS vs IM	NIL vs DAS
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
MMR skumulowany	12	3,32 (2,34; 4,73)	2,18 (1,51; 3,14)	1,53 (0,92; 2,53)
	24	3,18 (2,24; 4,51)	2,05 (1,44; 2,91)	1,55 (0,95; 2,55)
CMR <sup>4</sup> skumulowany	24	3,04 (2,10; 4,42)	1,76 (1,16; 2,65)	1,73 (0,996; 3,02)
CMR <sup>4,5</sup> skumulowany	24	3,12 (1,95; 4,97)	2,21 (1,29; 3,81)	1,41 (0,69; 2,88)
CCgR	6	2,50 (1,77; 3,51)	1,86 (1,28; 2,69)	1,34 (0,81; 2,22)
CCgR skumulowany	12	2,17 (1,48; 3,18)	1,70 (1,15; 2,50)	1,28 (0,74; 2,20)
	24	1,97 (1,27; 3,07)	1,42 (0,94; 2,14)	1,39 (0,76; 2,56)
Progresja AP/BB	14	0,18 (0,04; 0,80)	0,55 (0,18; 1,66)	0,32 (0,05; 2,10)
	24	0,16 (0,04; 0,73)	0,59 (0,25; 1,37)	0,27 (0,05; 1,54)

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	NIL vs IM	DAS vs IM	NIL vs DAS
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Zgony ogółem	14	0,75 (0,17, 3,38)	1,69 (0,61, 4,73)	0,44 (0,07, 2,74)
	24	0,82 (0,33; 2,00)	1,15 (0,55; 2,41)	0,71 (0,22; 2,26)
Zgony z powodu PBSz	24	0,35 (0,12; 0,98)	0,79 (0,31; 2,04)	0,44 (0,11; 1,78)

Szansa wystąpienia ocenianych punktów końcowych w grupach referencyjnych była zbliżona, jednakże z uwagi na niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych w skali GRADE oceniono jako średnią lub niską.

Tabela 21. Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib, wyniki z uwzględnieniem badania S0325.

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	NIL vs IM	DAS vs IM	NIL vs DAS
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
MMR na końcu okresu obserwacji	12	2,74 (1,90; 3,95)	1,85 (1,04; 3,30)	1,48 (0,75; 2,93)
CMR <sup>4</sup> na końcu okresu obserwacji	12	3,23 (1,62; 6,62)	1,50 (0,76; 2,96)	2,18 (0,82; 5,81)
CMR <sup>4,5</sup> na końcu okresu obserwacji	12	12,53 (1,62; 97,05)	1,59 (0,75; 3,41)	7,86 (0,88; 69,76)

W przypadku porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325 nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy zastosowaniem nilotynibu i dazatynibu dla ocenianych punktów końcowych.

Źródło: Zał. 1

### Larson 2012

Pomiędzy dwuletnim i trzyletnim okresem leczenia odnotowano 12 nowych zgonów: 4 w grupie leczonej NIL 300 mg (1 z powodu wstrząsu kardiogenego i 3 po przerwaniu leczenia: niewydolność wielonarządowa, nabłonkowy rak jajnika i 1 z nieznanego powodu); 2 w grupie NIL 400 mg (po przerwaniu leczenia: 1 związany z CML i 1 nowotwór przerzutowy) oraz 6 w grupie imatynibu (odoskrzelowe zapalenie płuc w trakcie leczenia imatynibem i 5 po przerwaniu leczenia: 4 związane z CML i 1 z powodu zapalenia płuc). Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami odnośnie przeżycia wolnego od zdarzeń i czasu przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 22. Porównanie nilotynibu z imatynibem, wyniki po 3 latach obserwacji.

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Przeżywalność (%)		HR (95% CI)	Wartość p
		Nilotynib	Imatynib		
Przeżycie wolne od zdarzeń	36 mies.	95,3%	93,1%	0,55 (0,25; 1,21)	0,1317
Czas przeżycia wolny od progresji	36 mies.	96,9%	94,7%	0,44 (0,17; 1,15)	0,0842

Źródło: Larson 2012

EPAR, 20 grudzień 2010r.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

W publikacji oparto się na danych z badania ENESTnd dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Stwierdzono, iż po tym okresie obserwacji otrzymane wyniki są obiecujące, jednakże potrzebne są dane dla dłuższych okresów obserwacji (dla punktów końcowych progresja do AP/BC i przeżycie całkowite). Z drugiej strony nie zaobserwowano żadnego szkodliwego efektu przy ocenie drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z imatynibem dla nowego wskazania. Profil bezpieczeństwa nilotynibu nie wykazał żadnych nowych ani niespodziewanych poważnych obaw dotyczących bezpieczeństwa, jednakże niezbędne są dane dla dłuższych okresów obserwacji. Źródło: EPAR 2010

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- Porównanie bezpośrednio nilotynibu z imatynibem

Porównanie oparto na wynikach badania RCT ENESTnd. Wyniki istotne statystycznie zamieszczono w tabelach i wyróżniono czcionką bold.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji (miesiące)	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)		
Przerwanie leczenia ogółem		36 mies.	82/282 (29%)	108/283 (38%)	<b>0,76 (0,60; 0,96)</b>	<b>12 (6; 76)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu od 1 do 4</b>						
Hematologiczne	Anemia	14 mies.	106/279 (38%)	132/280 (47%)	<b>0,80 (0,66; 0,97)</b>	<b>11 (6; 74)</b>
	Neutropenia	14 mies.	279 (43%)	280 (68%)	<b>0,64 (0,54; 0,75)</b>	<b>5 (4; 7)</b>
Retencja płynów	Obrzęk tkanek oczodołu	14	279 <1%	280 12%	<b>0,03 (0,00; 0,21)</b>	<b>9 (7; 13)</b>
		25	279 <1%	280 14%	<b>0,03 (0,00; 0,19)</b>	<b>8 (6; 11)</b>
	Obrzęk powiek	14	279 1%	280 13%	<b>0,05 (0,01; 0,22)</b>	<b>9 (7; 12)</b>
		25	279 1%	280 16%	<b>0,04 (0,01; 0,18)</b>	<b>7 (6; 10)</b>
	Obrzęk obwodowy	14	279 5%	280 14%	<b>0,37 (0,20; 0,67)</b>	<b>12 (8; 27)</b>
		25	279 5%	280 15%	<b>0,33 (0,19; 0,60)</b>	<b>11 (7; 20)</b>
	Obrzęk twarzy	18,5	279 <1%	280 9%	<b>0,04 (0,01; 0,29)</b>	<b>12 (9; 20)</b>
		25	279 <1%	280 11%	<b>0,03 (0,00; 0,24)</b>	<b>12 (9; 20)</b>
Żołądkowo-jelitowe	Biegunka	14	8%	21%	<b>0,37 (0,23; 0,58)</b>	<b>8 (6; 13)</b>
		25	8%	26%	<b>0,30 (0,19; 0,47)</b>	<b>6 (5; 9)</b>
	Wymioty	14	5%	14%	<b>0,33 (0,18; 0,60)</b>	<b>11 (7; 21)</b>
		25	5%	18%	<b>0,26 (0,15; 0,47)</b>	<b>8 (6; 13)</b>
	Nudności	14	11%	31%	<b>0,37 (0,26; 0,54)</b>	<b>6 (4; 8)</b>
		25	14%	34%	<b>0,41 (0,30; 0,58)</b>	<b>6 (4; 8)</b>
pozostałe	Świąd	14	15%	5%	<b>2,74 (1,55; 4,84)</b>	<b>10 (7; 22)</b>
		25	16%	6%	<b>2,66 [1,56; 4,53]</b>	<b>9 [6; 20]</b>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (miesiące)	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Skurcze mięśni	14	7%	24%	<b>0,30 (0,19; 0,48)</b>	<b>6 (5; 10)</b>
	Łysienie	8%	4%		
Ból głowy	14	14%	8%	<b>1,70 (1,04; 2,77)</b>	<b>17 (9; 173)</b>
	25	14%	9%		
Wysypka	14	31%	11%	<b>2,70 (1,86; 3,91)</b>	<b>5 (3; 7)</b>
	25	32%	13%		

Znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu występowało przerwanie leczenia ogółem po 36 mies. obserwacji, a wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu nasilenia od 1 do 4, znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu występowały: anemia, neutropenia i skurcze mięśni po 14 mies. obserwacji; obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty, nudności po 14 i 25 mies.; obrzęk twarzy po 18,5 i 25 mies., natomiast znamiennie częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu wystąpił świąd, ból głowy i wysypka po 14 i 25 mies. oraz łysienie po 14 mies. obserwacji.

Nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- przerwanie leczenia ogółem (po 14 i 25 mies.); przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (po 14, 25 i 36 mies.); przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (po 14 i 25 mies.), przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia terapii lub odpowiedzi suboptymalnej (po 14 mies. obserwacji) – występujące rzadziej w grupie nilotynibu;

Nie odnotowano także różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu 1 do 4:

- trombocytopenia (po 14 mies. obserwacji), bóle mięśniowe (po 14 i 25 mies. obserwacji) – występujące rzadziej w grupie nilotynibu;
- wysięk opłucnowy (po 18,5 mies.), łysienie i zmęczenie (po 14 i 25 mies. obserwacji) – występujące częściej w grupie nilotynibu;
- wysięk osierdziowy – występujący z porównywalną częstością w obu grupach.

W dostępnych publikacjach raportowano również dane na temat zdarzeń niepożądanych (stopień 1–4) bez względu na ich związek z leczeniem. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej są w dużej mierze zbieżne z wynikami analizy dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wskazują one, że nilotynib rzadziej niż imatynib prowadził do hematologicznych zdarzeń niepożądanych, retencji płynów oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, natomiast częściej powodował zmiany skórne. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do większości pozostałych dolegliwości, w tym w szczególności: zapalenia trzustki o ostrym przebiegu, krwawień oraz zaburzeń kardiologicznych i hepatotoksyczności.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu 3 lub 4.

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (miesiące)	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	n (%)		
Neutropenia	14	33 (12%)	56 (20%)	0,59 (0,40; 0,88)	13 (8; 47)
	25	33 (12%)	57 (21%)		

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu wystąpiła neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 14 i 25 mies. obserwacji.

Nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4:

- anemia (po 14 i 25 mies. obserwacji), – występująca rzadziej w grupie nilotynibu
- trombocytopenia (po 14 i 25 mies. obserwacji)- występująca częściej w grupie nilotynibu (10% vs 9% po 14 i 25 mies. obserwacji)

Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4 (obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty, ból mięśni, skurcze mięśni, świąd, łysienie, nudności, ból głowy, wysypka, zmęczenie, QTc>500 ms, obniżenie LVEF<45% występowały u maksymalnie 1% pacjentów lub wcale w porównywanych grupach.

W badaniu oceniano także ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych w stopniu od 1 do 4 oraz w stopniu 3 lub 4.

**Tabela 25. Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych.**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (miesiące)	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
		%	%		
<b>Zaburzenia biochemiczne w stopniu od 1 do 4</b>					
↑ AST	14	40%	23%	<b>1,73 (1,34; 2,24)</b>	<b>5 (4; 10)</b>
↑ ALT	14	66%	20%	<b>3,24 (2,53; 4,15)</b>	<b>2 (1; 2)</b>
↑ kreatynina	14	5%	13%	<b>0,36 (0,20; 0,67)</b>	<b>13 (8; 29) (NNT)</b>
↑ lipaza	14	24%	11%	<b>2,24 (1,51; 3,33)</b>	<b>7 (5; 14)</b>
↑ glukoza	14	36%	20%	<b>1,76 (1,33; 2,33)</b>	<b>6 (4; 12)</b>
↓ fosfor	14	32%	45%	<b>0,70 (0,56; 0,87)</b>	<b>8 (5; 19) (NNT)</b>
↑ alkaliczna fosfataza	14	21%	33%	<b>0,64 (0,49; 0,85)</b>	<b>9 (6; 23) (NNT)</b>
↑ bilirubina	14	53%	10%	<b>5,54 (3,81; 8,06)</b>	<b>2(1; 2)</b>
<b>Zaburzenia biochemiczne w stopniu 3 lub 4</b>					
↑ lipaza	14	6%	3%	1,78 (0,80; 3,97)	NS
	25	7%	3%	<b>2,23 (1,03; 4,81)</b>	<b>25 (13; 345)</b>
↑ glukoza	14	6%	0%	<b>35,13 (2,12; 581,24)</b>	<b>16 (11; 31)</b>
	25	6%	0%	<b>35,13 (2,12; 581,24)</b>	<b>16 (11; 31)</b>
↑ bilirubina	14	4%	<1%	<b>10,04 (1,29; 77,87)</b>	<b>30 (18; 106)</b>
	25	4%	<1%	<b>10,04 (1,29; 77,87)</b>	<b>30 (18; 106)</b>

Nilotynib w porównaniu z imatynibem związany był ze znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia podwyższenia osoczkowego poziomu kreatyniny w stopniu 1–4, podwyższenia osoczkowego fosfatazy alkalicznej w stopniu 1–4 i obniżenia osoczkowego poziomu fosforu w stopniu 1–4 po 14 mies. obserwacji.

Nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał natomiast ryzyko wzrostu aktywności AST, ALT oraz poziomu bilirubiny w stopniu 1-4 po 14 mies.obserwacji. Ponadto w grupie nilotynibu znamienne wyższe niż w przypadku imatynibu było ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu glukozy oraz zwiększonej aktywności lipazy w stopniu 1-4 po 14 miesiącach obserwacji.



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Analiza uwzględniająca wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. wykazała, że nilotynib znacząco zwiększał ryzyko wzrostu poziomu lipazy (po 25 mies. obserwacji), glukozy oraz bilirubiny (po 14 i 25 mies. obserwacji). Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami przy ocenie podwyższenia poziomu lipazy w stopniu 3 lub 4 po 14 mies. obserwacji. Nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych parametrów biochemicznych (wzrost aktywności AST lub ALT, podwyższenie osocznego poziomu kreatyniny, podwyższenie poziomu amylazy, obniżenie osocznego poziomu fosforu, podwyższenie osocznego fosfatazy alkalicznej, obniżenie poziomu albuminy, sodu lub wapnia, podwyższenie lub obniżenie poziomu potasu).

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib

Mając na uwadze opisane zastrzeżenia dotyczące metodyki, populacji oraz sposobu oceny niektórych punktów końcowych uznano, iż w ramach zasadniczej analizy przeprowadzone zostanie jedynie porównanie pośrednie w oparciu o wyniki badań DASISION oraz ENESTnd. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzone zostanie również porównanie pośrednie uwzględniające wyniki badania S0325, w którym dane skumulowane z badań DASISION oraz S0325 zostaną porównane z wynikami pracy ENESTnd.

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib

Działanie niepożądane	Okres obserwacji (mies.)*	NIL vs IM	DAS vs IM	NIL vs DAS
		OR (95% CI]	OR (95% CI]	OR (95% CI]
Przerwanie leczenia ogółem	14	0,74 (0,48; 1,13)	0,80 (0,51; 1,27)	0,92 (0,49; 1,73)
Przerwanie leczenia - AE	14	0,60 (0,30; 1,23)	1,36 (0,63; 2,93)	0,44 (0,16; 1,27)
	25	0,79 (0,45; 1,38)	1,84 (0,91; 3,73)	0,43 (0,18; 1,05)
Przerwanie leczenia - AE związane z leczeniem	25	0,81 (0,45; 1,44)	1,54 (0,72; 3,26)	0,53 (0,20; 1,36)
Przerwanie leczenia - niepowodzenie terapii lub odpowiedź suboptymalna	14	0,61 (0,27; 1,38)	0,59 (0,21; 1,65)	1,04 (0,28; 3,84)
	25	0,64 (0,37; 1,10)	0,72 (0,28; 1,82)	0,89 (0,30; 2,60)
<b>Zdarzenia niepożądane w stopniu od 1 do 4</b>				
Anemia	14	0,68 (0,48; 0,95)	1,69 (0,997; 2,85)	<b>0,40 (0,22; 0,75)</b>
Trombocytopenia	14	0,72 (0,52; 1,01)	1,44 (0,998; 2,08)	<b>0,50 (0,31; 0,83)</b>
Neutropenia	14	0,36 (0,26; 0,51)	1,34 (0,94; 1,92)	<b>0,27 (0,16; 0,44)</b>
Wysięk opłucnowy	14	3,02 (0,12; 74,49)	71,58 (4,36; 1176,47)	0,04 (0,00; 2,97)**
Biegunka	14	0,31 (0,19; 0,53)	1,00 (0,63; 1,58)	<b>0,31 (0,16; 0,63)</b>
	25	0,24 (0,15; 0,40)	0,91 (0,59; 1,40)	<b>0,27 (0,14; 0,52)</b>
Wymioty	14	0,29 (0,15; 0,56)	0,47 (0,24; 0,94)	0,62 (0,24; 1,60)
	25	0,22 (0,12; 0,42)	0,45 (0,23; 0,90)	0,50 (0,19; 1,26)
Zmęczenie	14	1,41 (0,79; 2,52)	0,79 (0,43; 1,44)	1,79 (0,78; 4,12)
	25	1,08 (0,63; 1,87)	0,77 (0,43; 1,38)	0,80 (0,37; 1,74)
Bóle mięśniowe	14	0,96 (0,55; 1,68)	0,45 (0,24; 0,86)	2,13 (0,91; 4,99)
	25	0,86 (0,50; 1,48)	0,44 (0,30; 0,65)	<b>1,95 (1,001; 3,81)</b>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Nudności	14	0,29 (0,19; 0,46)	0,35 (0,20; 0,60)	0,83 (0,41; 1,68)
	25	0,32 (0,21; 0,48)	0,37 (0,22; 0,61)	0,86 (0,45; 1,64)
Ból głowy	14	1,82 (1,05; 3,13)	1,22 (0,70; 2,12)	1,49 (0,69; 3,24)
	25	1,66 (0,97; 2,82)	1,20 (0,70; 2,06)	1,38 (0,65; 2,93)
Wysypka	14	3,45 (2,21; 5,40)	0,59 (0,36; 0,99)	<b>5,83 (2,96; 11,49)</b>
	25	3,17 (2,06; 4,89)	0,60 (0,36; 0,991)	<b>5,30 (2,73; 10,27)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4</b>				
Anemia	12	0,63 (0,27; 1,49)	1,49 (0,80; 2,80)	0,42 (0,15; 1,22)
	24	0,71 (0,31; 1,62)	1,51 (0,83; 1,74)	0,47 (0,19; 1,16)
Trombocytopenia	12	1,19 (0,67; 2,11)	2,09 (1,26; 3,49)	0,57 (0,26; 1,23)
	24	1,24 (0,70; 2,18)	1,90 (1,16; 3,11)	0,65 (0,31; 1,38)
Neutropenia	12	0,54 (0,34; 0,86)	1,05 (0,68; 1,61)	<b>0,51 (0,27; 0,96)</b>
	24	0,50 (0,32; 0,80)	1,20 (0,79; 1,82)	<b>0,42 (0,23; 0,78)</b>

\* mediana

\*\* wyniki dla parametru RD wskazują na znamiennej statystycznie przewagę nilotynibu RD = -0,12 (95% CI: -0,16; -0,08).

Na podstawie wyników porównania pośredniego można stwierdzić, iż znamiennej częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowały bóle mięśniowe po 25 mies. obserwacji oraz wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamiennej częściej w grupie dazatynibu występowały zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia od 1 do 4: anemia, trombocytopenia i neutropenia po 14 mies. obserwacji, biegunka po 14 i 25 mies. obserwacji oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 12 i 24 mies. obserwacji. W przypadku oceny częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

W badaniach oceniano także nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych w stopniu 3 lub 4. Wykazano, że szansa wystąpienia hipofosfatemii w stopniu 3. lub 4. była istotnie statystycznie wyższa dla nilotynibu niż dla dazatynibu: OR: 3,96 (95%CI: 1,46; 10,74), aczkolwiek ze względu na duże różnice w ryzyku w grupach referencyjnych (imatynib) uzyskany wynik jest obciążony znaczną niepewnością. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych ocenianych parametrów biochemicznych (podwyższona aktywność ALT i AST, podwyższony poziom bilirubiny lub kreatyniny, obniżony poziom potasu lub wapnia).

Tabela 27. Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib, wyniki z uwzględnieniem badania S0325.

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	NIL vs IM	DAS vs IM	NIL vs DAS
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	12	0,79 (0,45; 1,34)	1,58 (0,95; 2,61)	0,50 (0,24; 1,06)
<b>Zdarzenia niepożądane w stopniu od 1 do 4</b>				
Anemia	14	0,68 (0,48; 0,95)	1,35 (0,93; 1,97)	<b>0,50 (0,30; 0,83)</b>
Trombocytopenia <sup>a</sup>	14	0,72 (0,52; 1,01)	1,91 (1,04; 3,53)	<b>0,38 (1,89; 0,76)</b>
Trombocytopenia <sup>b</sup>	14	0,72 (0,52; 1,01)	1,77 (1,32; 2,39)	<b>0,41 (0,26; 0,64)</b>



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	NIL vs IM	DAS vs IM	NIL vs DAS
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Neutropenia	14	0,36 (0,26; 0,51)	1,21 (0,91, 1,63)	<b>0,30 (0,19; 0,47)</b>
Biegunka	14	0,31 (0,19; 0,53)	0,89 (0,63; 1,25)	<b>0,35 (0,19; 0,66)</b>
Wymioty	14	0,29 (0,15; 0,56)	0,62 (0,38; 0,99)	0,47 (0,21; 1,06)
Zmęczenie	14	1,41 (0,79; 2,52)	0,88 (0,60; 1,30)	1,60 (0,80; 3,20)
Bóle mięśniowe	14	0,96 (0,55; 1,68)	0,30 (0,19; 0,49)	3,16 (1,53; 6,55)
Nudności	14	0,29 (0,19; 0,46)	0,37 (0,25; 0,54)	0,79 (0,44; 1,43)
Ból głowy	14	1,82 (1,05; 3,13)	1,57 (0,92; 2,69)	1,16 (0,54; 2,49)
Wysypka	14	3,45 (2,21; 5,40)	0,84 (0,58; 1,22)	<b>4,09 (2,29; 7,31)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4</b>				
Anemia	25	0,71 (0,31; 1,62)	1,72 (1,02; 2,90)	0,41 (0,15, 1,09)
Trombocytopenia	25	1,23 (0,7067, 2,18)	2,05 (1,35, 3,12)	0,60 (0,30; 1,22)
Neutropenia	25	0,50 (0,32, 0,80)	1,21 (0,84, 1,74)	<b>0,42 (0,23, 0,75)</b>
<b>Zaburzenia biochemiczne w stopniu 3 lub 4</b>				
↑ poziomu ALT	25	1,75 (0,68; 4,52)	0,28 (0,06; 1,37)	6,20 (0,98; 39,08)
↑ poziomu AST	25	1,34 (0,30; 6,06)	0,50 (0,09; 2,74)	2,69 (0,28; 26,16)

a) dla porównania DAS i IM użyto modelu losowego

b) dla porównania DAS i IM użyto modelu stałego

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325 można stwierdzić, iż znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowała wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji, natomiast znamienne częściej w grupie dazatynibu w porównaniu do grupy nilotynibu wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane w stopniu od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji: anemia, trombocytopenia, neutropenia i biegunka oraz neutropenia w stopniu nasilenia 3 lub 4.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4 (wymiotów, zmęczenia, bóli mięśniowych, nudności, bólu głowy), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 (anemia i trombocytopenia) oraz podwyższonego poziomu ALT i AST.

Źródło: Zał. 1

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Larson 2012

W publikacji przedstawiono te zdarzenia niepożądane, dla których odnotowano różnice znamienne statystycznie w częstości ich występowania w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu oraz które wystąpiły po raz pierwszy lub odnotowano ich nasilenie. Wyniki istotne statystycznie i częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli i wyróżniono czcionką bold.

Tabela 28. Bezpieczeństwo, porównanie nilotynibu z imatynibem, Larson 2012.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (miesiące)	Nilotynib	Imatynib	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku / przerwania leczenia	24	154/279 (55)	129/280 (46)	<b>1,20 (1,02, 1,41)</b>	<b>11 (6; 115)</b>
	36	160/279 (57)	140/280 (50)	1,15 (0,98, 1,34)	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>					
Retencja płynów	24	46/279 (17)	155/280 (55)	<b>0,30 (0,22, 0,40)</b>	<b>3 (2; 3)</b>
	36	52/279 (19)	158/280 (56)	<b>0,33 (0,25, 0,43)</b>	<b>3 (2; 3)</b>
Wysypka	24	113/279 (41)	61/280 (22)	<b>1,86 (1,43, 2,42)</b>	<b>5 (4; 9)</b>
	36	115/279 (41)	62/280 (21)	<b>1,86 (1,43, 2,42)</b>	<b>5 (4; 9)</b>
Znaczące krwawienia	24	8/279 (3)	3/280 (1)	2,68 (0,72, 9,98)	-
	36	8/279 (3)	4/280 (1)	2,01 (0,61, 6,59)	-
Krwotoki z centralnego układu nerwowego	24	1/279 (0,4)	0/280 (0)	3,01 (0,12, 73,59)	-
	36	1/279 (0,4)	1/279 (0,4)	1,00 (0,06, 15,97)	-
Krwotoki z układu pokarmowego	24	7/279 (3)	3/280 (1)	2,34 (0,61, 8,96)	-
	36	7/279 (3)	3/280 (1)	2,34 (0,61, 8,96)	-
Choroba niedokrwienna serca	24	5/279 (2)	1/280 (0,4)	5,02 (0,59, 42,68)	-
	36	9/279 (3)	3/280 (1)	3,01 (0,82, 11,00)	-
Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	24	5/279 (2)	0/280 (0)	11,04 (0,61, 198,70)	-
	36	4/279 (1,4)	0/280 (0)	9,03 (0,49, 166,97)	-
<b>Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4</b>					
↑ bilirubina całkowita	24	10/279 (4)	1/280 (0,4)	<b>10,04 (1,29, 77,87)</b>	<b>31 (18; 106)</b>
	36	11/279 (4)	1/280 (0,4)	<b>11,04 (1,43, 84,93)</b>	<b>28 (17; 83)</b>
↑ lipaza we krwi	24	20/279 (7)	9/280 (3)	<b>2,23 (1,03, 4,81)</b>	<b>25 (13; 343)</b>
	36	21/279 (8)	11/280 (4)	1,92 (0,94, 3,90)	-
↑ glukoza	24	17/279 (6)	0/280 (0)	<b>35,13 (2,12, 581,24)</b>	<b>16 (11; 30)</b>
	36	17/279 (6)	0/280 (0)	<b>35,13 (2,12, 581,24)</b>	<b>16 (11; 30)</b>
Bezwzględna liczba neutrofilii z jądrem segmentowanym i pałeczkowatym	24	33/279 (12)	59/280 (21)	<b>0,56 (0,38, 0,83)</b>	<b>11 (7; 32)</b>
	36	33/279 (12)	60/280 (21)	<b>0,55 (0,37, 0,82)</b>	<b>10 (6; 29)</b>

Znamiennie częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku / przerwania leczenia oraz podwyższenie poziomu lipazy po 2 latach obserwacji, wysypka i podwyższenie poziomu bilirubiny i glukozy (po 2 i 3 latach obserwacji), znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu wystąpiły retencja płynów i

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

bezwzględna liczba neutrofilów z jądrem segmentowanym i pałeczkowatym. Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku / przerwania leczenia po 3 latach obserwacji, oraz choroby okluzyjnej tętnic obwodowych, choroby niedokrwiennej serca i znaczących krwawień, w tym krwotoków z centralnego układu nerwowego i pokarmowego po 2 i 3 latach obserwacji, które występowały częściej w grupie nilotynibu. Ponadto zarówno po 2 jak i po 3 latach obserwacji nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem/prowadzących do przerwania leczenia, QTcF  $\geq$  60 ms (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych takich jak: objawowego wydłużenia odstępu QT, zapalenia trzustki, hepatotoksyczności, wysięków, wysypki; czy też zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 takich jak: podwyższenie AST/ALT.

Dodatkowo w porównaniu z dwuletnim okresem obserwacji, u 5 dodatkowych pacjentów po 3 latach odnotowano anemię w stopniu 3-4 (1 w grupie NIL 300 mg, 2 w grupie NIL 400 mg i 2 w grupie IM). Ponadto u 4 nowych pacjentów wystąpiło podwyższenie lipazy w stopniu 3-4 (1 w grupie NIL 300 mg, 1 w grupie NIL 400 mg i 2 w grupie IM); u 1 pacjenta NIL 300 mg wzrost bilirubiny w stopniu 3-4. U żadnego z pacjentów stosujących nilotynib nie odnotowano QTcF  $\geq$  500/480 ms lub LVEF  $\leq$  45% podczas całego okresu terapii.

Źródło: Larson 2012

### **Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa (EMA)**

„W serwisie internetowym EMA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących stosowania nilotynibu. Informacje związane z bezpieczeństwem terapii zamieszczono w ramach ChPL. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu Tasigna związane są z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku, wydłużenia odstępu QT, nagłego zgonu. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. Takie czynniki jak rodzaj przyjmowanego pokarmu, czynności wątroby lub przebyte wycięcie żołądka mogą mieć wpływ na biodostępność leku. Produktu nie należy stosować u chorych z nietolerancją laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. W przypadku zwiększenia aktywności lipaz w surowicy należy przerwać leczenie w celu wykluczenia zapalenia trzustki.” Źródło: Zał. 1

### **Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, powinny zostać wprowadzone przez kraje członkowskie – aneks, EMA**

Informacje dotyczące ryzyka wpływu na serce, związanego ze stosowaniem produktu Tasigna.

- Produkt Tasigna może wydłużać odstęp QT. Nie należy przepisywać produktu Tasigna pacjentom z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, szczególnie torsade de pointes.
- Należy unikać równoczesnego przepisywania z innymi lekami, które mogą wydłużać odcinek QT
- Należy zachować ostrożność podczas przepisywania leku pacjentom, u których w wywiadzie występowały czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca.
- Produkt Tasigna może powodować zatrzymanie płynów, niewydolność serca i obrzęk płuc.

Źródło: EMA EPAR aneks

### **Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa (FDA)**

„Znalezione informacje dotyczą jedynie treści ulotki leku. W 2009 roku ulotkę uzupełniono o zalecenie zmniejszenia dawki leku u pacjentów z uszkodzeniem wątroby oraz o możliwe interakcje z innymi lekami, m.in. przeciwwskazanie stosowania nilotynibu razem z preparatami powodującymi wydłużenie odstępu QT w EKG. W 2010 roku uzupełniono informacje o dodatkowe możliwe interakcje lekowe, m.in.: możliwość zmniejszenia biodostępności preparatu przy równoczesnym stosowaniu z lekami powodującymi wzrost pH w żołądku oraz możliwość zwiększenia ekspozycji na midazolam u pacjentów stosujących go równocześnie z nilotynibem. W 2011 roku ulotkę uzupełniono o informacje dotyczące możliwości wystąpienia nagłego zgonu, zespołu rozpadu guza oraz miażdżycy zarostowej tętnic.” Źródło: Zał. 1

### **Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa (MHRA)**

„MHRA w 2008 umieściło nilotynib na liście leków objętych intensywną obserwacją, gdzie jest wyszczególniony do tej pory (stan na 16 stycznia 2012 roku).” Źródło: Zał. 1

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

**La Revue Prescrire Décembre 2011/TOME 31 N° 338 (Suppl. Interactions Médicamenteuses) „Interactions médicamenteuses Comprendre et décider 2012; Insuffisances cardiaques médicamenteuses en bref.”**

W publikacji dotyczącej wpływu leków na niewydolność serca, wskazano iż na zaburzenia czynności serca, wpływa stosowanie między innymi substancji czynnej nilotynib. *Źródło: Prescrire 2011*

**La Revue Prescrire Novembre 2011/tome 31 N° 337; Nilotinib en première ligne dans la leucémie myéloïde chronique (Tasigna). Préférer l'imatinib, mieux éprouvé (bis).**- (Nilotynib w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (Tasigna). Preferowany bardziej poznany imatynib).

W publikacji Prescrire z 2011 roku omówiono skuteczność kliniczną nilotynibu (600 mg lub 800 mg na dobę) w porównaniu do imatynibu w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML). Zwrócono również uwagę na kardiologiczne działania niepożądane. Publikacja nie jest oparta na przeglądzie systematycznym.

Stwierdzono, iż dane z badań nie są wystarczające, aby stosować nilotynib zamiast imatynibu w leczeniu pierwszej linii CML. Dodano, iż lepszym rozwiązaniem jest utrzymanie stosowania nilotynibu po niepowodzeniu terapii imatynibem lub w przypadku jego nietolerancji, do momentu uzyskania danych porównawczych w dłuższej perspektywie czasu.

W grupie stosującej nilotynib, zaburzenia trawienia, skurcze, obrzęki i neutropenia występowały częściej niż w grupie stosującej imatynib, natomiast z mniejszą częstością występowały zmiany skórne, bóle głowy, świąd, łysienie, zaburzenia biochemiczne wątroby.

Zaburzenia kardiologiczne występowały częściej przy wyższej dawce nilotynibu (400 mg 2 x dziennie) niż w pozostałych dwóch grupach: 2,5% vs 0,7%. Na elektrokardiogramie, wydłużenie odstępu QT, powyżej 30 milisekund, obserwowano u 26% pacjentów z grupy nilotynibu vs 18% pacjentów z grupy imatynibu; u nikogo parametr nie przekroczył wartości 500 ms. W grupie pacjentów przyjmujących nilotynib, 3 miało omdlenia (bez ustalenia pochodzenia kardiologicznego), w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie pacjentów przyjmujących imatynib. Ponadto w grupie pacjentów leczonych nilotynibem, odnotowano ciężkie działania niepożądane takie jak nagły zgon, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca. *Źródło: Prescrire 2011 b*

#### **FDA, Risk Evaluation & Mitigation Strategy (REMS), 26 październik 2011**

Cele:

- zminimalizowanie wystąpienia wydłużenia odstępu QT i jego potencjalnych następstw kardiologicznych
- zredukowanie błędów medycznych związanych z interakcjami żywieniowymi i nieprawidłowym dawkowaniem
- zminimalizowanie potencjalnych interakcji (lek-lek, choroba-lek)
- informowanie pacjentów o poważnym ryzyku związanym z terapią lekiem Tasigna
- informowanie lekarzy o o poważnym ryzyku związanym z terapią lekiem Tasigna, włącznie z wydłużeniem odstępu QT

Elementy REMS:

Ulotka, plan komunikacji z lekarzami, harmonogram składania ocen - sprawozdań (ocena REMS będzie przedkładana FDA po 18 miesiącach, 3 i 7 latach od daty zatwierdzenia REMS (15 marzec 2010r.). Aby ułatwić włączenie jak największej ilości informacji, umożliwiając jednocześnie rozsądny czas na przygotowanie sprawozdania, interwał sprawozdawczy w każdej ocenie powinien zakończyć się nie wcześniej niż na 60 dni przed terminem składania sprawozdania do tej oceny. Novartis przedstawi każdą ocenę, tak, że zostanie przyjęty przez FDA w dniu lub przed terminem. *Źródło: FDA 2011*

#### **Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego**

Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ból w nadbrzuszu, łysienie, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha, obrzęki obwodowe, niestrawność i bóle kończyn obserwowano rzadziej ( $< 10\%$  i  $\geq 5\%$ ), miały one nasilenie lekkie do umiarkowanego, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem, miało miejsce u 9% pacjentów.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (17%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły u 1% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 2,5% tych pacjentów.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano bezwzględnych wartości QTcF >500 msec podczas leczenia badanym produktem leczniczym. Zwiększenie QTcF powyżej 60 msec względem stanu początkowego odnotowano u <1% pacjentów podczas leczenia badanym produktem leczniczym. Nie odnotowano żadnego przypadku nagłego zgonu lub zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes” (przemijających lub utrwalonych). W żadnym momencie leczenia nie obserwowano zmniejszenia średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) względem stanu początkowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono LVEF <45% podczas leczenia, ani bezwzględnego zmniejszenia LVEF o ponad 15%.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zahamowanie czynności szpiku

Leczenie produktem Tasigna wiąże się z wystąpieniem trombocytopenii, neutropenii i niedokrwistości (stopień 3-4 wg skali toksyczności National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Zahamowanie czynności szpiku jest zwykle przemijające, a właściwym postępowaniem jest wstrzymanie podawania leku Tasigna na pewien czas lub zmniejszenie dawki.

#### Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że Tasigna może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolaryzacji komórek serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, w fazie przewlekłej, otrzymujących 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę, w stanie stacjonarnym średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano QTcF >480 msec. Nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”.

Do istotnego wydłużenia odstępu QT może dojść, gdy nilotynib jest niewłaściwie przyjmowany z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstępek QT i (lub) z pokarmem (patrz punkt 4.5). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. W razie wydłużenia odstępu QT może wystąpić u pacjentów ryzyko zgonu.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Tasigna u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc lub u których występuje znaczne ryzyko wydłużenia odstępu QTc, takich jak:

- pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT
- pacjentów z niewyrównanymi lub znaczącymi chorobami serca, w tym z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub klinicznie istotną bradykardią
- pacjentów przyjmujących leki przeciwaritmiczne lub inne substancje powodujące wydłużenie odstępu QT.

Zaleca się ściśle kontrolować wpływ leczenia na wydłużenie odstępu QTc oraz wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Tasigna i zawsze, gdy istnieją wskazania kliniczne.

#### Nagły zgon

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub akceleracji, z nietolerancją lub opornością na leczenie imatynibem, z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowano rzadkie przypadki (0,1 do 1%) nagłych zgonów. U pacjentów tych, oprócz procesu nowotworowego, współistniały często inne choroby, jak również przyjmowali oni inne produkty lecznicze. Czynnikiem sprzyjającym mogły być zaburzenia repolaryzacji komórek. Nie zgłaszano żadnych przypadków nagłego zgonu w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

#### Interakcje z innymi lekami

Należy unikać podawania produktu Tasigna z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4

#### Lipaza w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki należy zachować ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, leczenie produktem leczniczym Tasigna należy przerwać i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki.

#### Zespół rozpadu guza



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, *ang. tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tasigna zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego.

Źródło: CHPL

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną nilotynibu w dawce 300 mg dwa razy dziennie (ENESTnd), oraz dazatynibu w dawce 100 mg raz dziennie (DASISION, S0325). W badaniach tych w grupie kontrolnej podawano imatynib w dawce 400 mg raz dziennie.

W ramach przeglądu nie odnaleziono żadnego badania klinicznego porównującego w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu z dazatynibem. Zastosowanie imatynibu jako wspólnego komparatora pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem, z wykorzystaniem metody Buchera. Mając na uwadze opisane zastrzeżenia dotyczące metodyki, populacji oraz sposobu oceny niektórych punktów końcowych w badaniu S0325 uznano, iż w ramach zasadniczej analizy przeprowadzone zostanie jedynie porównanie pośrednie w oparciu o wyniki badań DASISION oraz ENESTnd. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również porównanie pośrednie uwzględniające wyniki badania S0325, w którym dane skumulowane z badań DASISION oraz S0325 zostały porównane z wynikami pracy ENESTnd.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną. Badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez Wnioskodawcę były średniej (3 pkt. w skali Jadad) lub niskiej (2 pkt. Jadad) jakości. Wszystkie włączone do analizy badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

#### Skuteczność kliniczna

- Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny większej odpowiedzi molekularnej (MMR w danym punkcie czasowym po 3, 6, 9, 12 i 24 mies. leczenia oraz MMR skumulowanej po 12, 18, 24 i 36 mies. leczenia), większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCgR skumulowanej po 12 mies. leczenia) i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR skumulowanej po 6, 12, 18 i 24 mies. leczenia), nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia tych punktów końcowych. Nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi molekularnej, tj.  $CMR^4$  oraz  $CMR^{4.5}$  oznaczanych w 12 miesiącu obserwacji, jak również dla odpowiedzi skumulowanej:  $CMR^4$  i  $CMR^{4.5}$  mierzonych po 12, 24 i 36 miesiącach.

Również w przypadku oceny ryzyka wystąpienia progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP po 14, 18, 24 i 36 mies. leczenia) oraz progresji do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej (po 18, 24 i 36 mies. leczenia) odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego po 18, 24 i 36 miesiącach leczenia oraz przeżycia wolnego od zdarzeń czy czasu przeżycia wolnego od progresji po 24 i 36 mies. leczenia. Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem było porównywalne w obu grupach (po 14, 18, 24 i 36 mies. leczenia), natomiast w przypadku oceny częstości występowania zgonów związanych z przewlekłą białaczką szpikową odnotowano różnicę znamienne statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem po 36 mies. obserwacji, dla pozostałych okresów obserwacji (18 i 24 mies.) nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami. Pomiędzy dwuletnim i trzyletnim okresem leczenia odnotowano 10 nowych zgonów w obu grupach, w tym 4 związane z CML w grupie imatynibu.

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib (badania DASISION oraz ENESTnd)

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR skumulowanej po 12 i 24 mies. leczenia,  $CMR^4$  oraz  $CMR^{4.5}$  skumulowanej po 24 mies., CCgR po 6 mies., CCgR skumulowanej po 12 i 24 mies., progresji do AP/BP i zgonów ogółem po 14 i 24 mies., zgonów z powodu PBS z po 24 mies. leczenia. Z uwagi na niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych w skali GRADE oceniono jako średnią lub niską.

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib (badania S0325 oraz ENESTnd)

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR,  $CMR^4$  oraz  $CMR^{4.5}$  na końcu okresu obserwacji po 12 mies. leczenia.



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### Bezpieczeństwo

- Porównanie bezpośrednio nilotynibu z imatynibem

Znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu występowało przerwanie leczenia ogółem po 36 mies. obserwacji, a wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu nasilenia od 1 do 4, znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu występowały: anemia, neutropenia i skurcze mięśni po 14 mies. obserwacji; obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty, nudności po 14 i 25 mies.; obrzęk twarzy po 18,5 i 25 mies., oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamiennie częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu wystąpił świąd, ból głowy po 14 i 25 mies., wysypka po 14, 25 i 36 mies., łysienie po 14 mies., zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku / przerwania leczenia po 24 mies. obserwacji.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania przerwania leczenia ogółem / z powodu działań niepożądanych / z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem / z powodu niepowodzenia terapii lub odpowiedzi suboptymalnej oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu 1 do 4: trombocytopenii (po 14 mies. obserwacji), bóli mięśniowych (po 14 i 25 mies. obserwacji), wysięku opłucnowego (po 18,5 mies.), łysienia i zmęczenia (po 14 i 25 mies. obserwacji), wysięku osierdziowego a także zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4: anemii i trombocytopenii. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4 (obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty, ból mięśni, skurcze mięśni, świąd, łysienie, nudności, ból głowy, wysypka, zmęczenie, QTc>500 ms, obniżenie LVEF<45% występowały u maksymalnie 1% pacjentów lub wcale w porównywanych grupach.

W dostępnych publikacjach raportowano również dane na temat zdarzeń niepożądanych (stopień 1–4) bez względu na ich związek z leczeniem. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej są w dużej mierze zbieżne z wynikami analizy dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wskazują one, że nilotynib rzadziej niż imatynib prowadził do hematologicznych zdarzeń niepożądanych, retencji płynów oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, natomiast częściej powodował zmiany skórne. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do większości pozostałych dolegliwości, w tym w szczególności: zapalenia trzustki o ostrym przebiegu, krwawień oraz zaburzeń kardiologicznych (występujących częściej w grupie nilotynibu) i hepatotoksyczności. U żadnego z pacjentów stosujących nilotynib nie odnotowano QTcF  $\geq 500/480$  ms lub LVEF  $\leq 45\%$  podczas całego okresu terapii.

W badaniu oceniano także ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych. Nilotynib w porównaniu z imatynibem związany był ze znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia podwyższenia osocznego poziomu kreatyniny w stopniu 1–4, podwyższenia osocznego fosfatazy alkalicznej w stopniu 1–4 i obniżenia osocznego poziomu fosforu w stopniu 1–4 po 14 mies. obserwacji.

Nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał natomiast ryzyko wzrostu aktywności AST, ALT po 14 mies., wzrostu poziomu lipazy i glukozy po 24 i 36 mies. oraz wzrostu poziomu bilirubiny w stopniu 1–4 po 14, 24 i 36 mies. obserwacji. Ponadto w grupie nilotynibu znamienne wyższe niż w przypadku imatynibu było ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu glukozy oraz zwiększonej aktywności lipazy w stopniu 1–4 po 14 miesiącach obserwacji.

Analiza uwzględniająca wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. wykazała, że nilotynib znamienne zwiększał ryzyko wzrostu poziomu lipazy (po 25 mies. obserwacji), glukozy oraz bilirubiny (po 14 i 25 mies. obserwacji). Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami przy ocenie podwyższenia poziomu lipazy w stopniu 3 lub 4 oraz w odniesieniu do pozostałych parametrów biochemicznych (wzrost aktywności AST lub ALT, podwyższenie osocznego poziomu kreatyniny, podwyższenie poziomu amylazy, obniżenie osocznego poziomu fosforu, podwyższenie osocznego fosfatazy alkalicznej, obniżenie poziomu albuminy, sodu lub wapnia, podwyższenie lub obniżenie poziomu potasu).

- Porównanie pośrednio nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania Dasision można stwierdzić, iż znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowały bóle mięśniowe po 25 mies. obserwacji oraz wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamienne rzadziej w grupie nilotynibu występowały zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia od 1 do 4: anemia, trombocytopenia i neutropenia po 14 mies., biegunka po 14 i 25 mies. oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 12 i 24 mies. obserwacji. W przypadku oceny częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (przerwanie leczenia ogółem / z powodu zdarzeń niepożądanych / z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem / z powodu niepowodzenia terapii lub odpowiedzi suboptymalnej; zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4: wysięku opłucnowego, wymiotów, zmęczenia, nudności, bóli

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

---

głowy, anemii i trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

W badaniach oceniano także nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych w stopniu 3 lub 4. Wykazano, że szansa wystąpienia hipofosfatemii w stopniu była istotnie statystycznie wyższa dla nilotynibu niż dla dazatynibu, aczkolwiek ze względu na duże różnice w ryzyku w grupach referencyjnych (imatynib) uzyskany wynik jest obciążony znaczną niepewnością. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych ocenianych parametrów biochemicznych (podwyższona aktywność ALT i AST, podwyższony poziom bilirubiny lub kreatyniny, obniżony poziom potasu lub wapnia).

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325 można stwierdzić, iż znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowała wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji, natomiast znamienne rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu do grupy dazatynibu wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane w stopniu od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji: anemia, trombocytopenia, neutropenia i biegunka oraz neutropenia w stopniu nasilenia 3 lub 4. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4 (wymiotów, zmęczenia, bóli mięśniowych, nudności, bólu głowy), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 (anemia i trombocytopenia) oraz podwyższonego poziomu ALT i AST.

#### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodząc z innych źródeł**

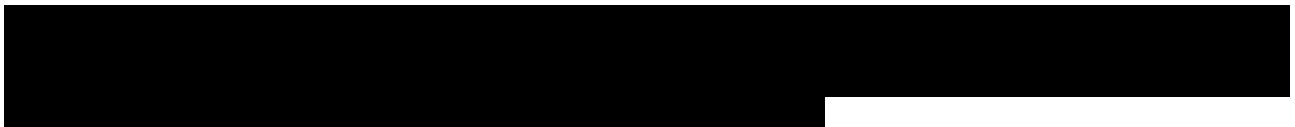
Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa pochodzących ze stron EMA i FDA. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zamieszczone są w ChPL i związane są z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku, wydłużenia odstępu QT, nagłego zgonu. Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ból w nadbrzuszu, łysienie, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha, obrzęki obwodowe, niestrawność i bóle kończyn obserwowano rzadziej ( $< 10\%$  i  $\geq 5\%$ ), miały one nasilenie lekkie do umiarkowanego, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem, miało miejsce u 9% pacjentów.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (17%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły u 1% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 2,5% tych pacjentów.

MHRA w 2008 umieściło nilotynib na liście leków objętych intensywną obserwacją, gdzie jest wyszczególniony do tej pory (stan na 16 stycznia 2012 roku).

## **4. Ocena analizy ekonomicznej**

### **4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne**



### **4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy**

#### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna®) w porównaniu z imatynibem (Glivec®) i dazatynibem (Sprycel®) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce. Populację docelową analizy stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, będący w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

#### **Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (dla porównania nilotynibu z dazatynibem i imatynibem) oraz analizę kosztów-użyteczności (dla porównania nilotynibu z imatynibem).

#### **Porównywane interwencje**

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

W analizie porównano nilotynib

z imatynibem

oraz dazatynibem

W ramach analizy podstawowej (analiza minimalizacji kosztów), w celu uproszczenia modelu, nie przeprowadzono precyzyjnej oceny różnicy w efektywności klinicznej pomiędzy terapią nilotynibem i imatynibem, pomimo iż odnaleziono doniesienia naukowe pozwalają wnioskować o wyższej efektywności klinicznej nilotynibu nad imatynibem w uwzględnionym w analizie horyzoncie czasowym. Wyniki analizy kosztów-użyteczności zaprezentowano jedynie poglądowo korzystając w tym

Analiza minimalizacji kosztów dla porównania nilotynibu z dazatynibem została przeprowadzona ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim, przeprowadzonym dla analizowanych terapii w ramach analizy klinicznej.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Ze względu na zakładany sposób finansowania nilotynibu oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Z tego względu, przy analizie minimalizacji kosztów wyniki dla perspektywy NFZ stanowią jednocześnie wyniki dla poszerzonej perspektywy płatnika. W przypadku przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności, dla której uwzględniono występowanie i leczenie działań niepożądanych i tym samym konieczność współpłacenia pacjentów za część środków farmakologicznych, wyniki zaprezentowano oddzielnie z obu perspektyw.

Nie uwzględniono perspektywy społecznej. „Wydaje się, że koszty społeczne należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem nie powinny mieć wpływu na wyniki analizy”.

### Horyzont czasowy

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 2- i 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w 3-letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym.

### Koszty

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono bezpośrednie koszty różniące związane z finansowaniem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej – nilotynibem, imatynibem i dazatynibem. W konsekwencji w analizie minimalizacji kosztów ujęto jedynie koszty leków. Pozostałe kategorie kosztów zostały pominięte jako koszty wspólne.

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono ponoszone przez płatnika

### Model

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano zaadaptowany model

(wprowadzono polskie dane kosztowe, dane dla użyteczności stanów zdrowia i dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych terapii).

**Model składał się z dwóch części: pierwsza obejmuje symulację przebiegu choroby przez okres pierwszych 12 miesięcy, a druga okres po 12 miesiącu do 636 miesiąca od momentu rozpoczęcia terapii.** Symulacje przeprowadzono z wykorzystaniem metody kohortowej. Przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane jakością (QALY) oraz lata życia (LY) (liczone od momentu rozpoczęcia terapii). Każdej terapii rozważanej w symulacji przyporządkowano koszty stosowanych leków,

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia monitorowania terapii a także koszty leczenia działań niepożądanych. Dodatkowo niezależnie od ocenianej terapii rozważono koszty związane z leczeniem poszczególnych stanów chorobowych PBSz.

„Symulacja rozpoczyna się od określenia charakterystyk początkowych kohorty pacjentów (średniego wieku oraz odsetka kobiet) oraz rozkładu początkowego pomiędzy stanami w modelu Markowa (pacjenci rozpoczynają od stanu terapii TKI w fazie przewlekłej PBSz). Następnie, zgodnie z określonymi prawdopodobieństwami przejść, kohorta jest rozdzielana pomiędzy poszczególne stany modelu Markowa. Dla tak rozdzielonej kohorty obliczane są zarówno poszczególne koszty związane z leczeniem, jak i uzyskane odpowiednio lata życia oraz lata życia skorygowane jakością. Zaktualizowane zostają charakterystyki kohorty pacjentów (wiek pacjentów i odsetek kobiet). Z nowymi charakterystykami i rozkładem pomiędzy stanami modelu kohorty pacjentów wykonane zostaje ponowne jej przemieszczenie związane z kolejnym cyklem symulacji. Przebieg choroby kohorty pacjentów przeprowadzany jest niezależnie dla poszczególnych opcjonalnych terapii porównywanych w ramach niniejszej analizy. Uzyskane w ten sposób efekty zdrowotne i koszty stosowania opcjonalnych terapii dla poszczególnych cykli symulacji życia kohorty pacjentów są ostatecznie sumowane.”

### 1. Model Markowa: część pierwsza

Schemat stanów, możliwych przejść między nimi i prawdopodobieństwa przejść zostały oparte na jednym odnalezionym badaniu RCT porównującym w pierwszej linii nilotynib i imatynib stosowanych u pacjentów w fazie przewlekłej PBSz – [REDACTED]

Niezależnie rozważono dwie subpopulacje pacjentów przedstawionych w publikacji badania [REDACTED]

- tych, którzy na koniec 12 miesięcy nadal przyjmowali analizowany lek, dla nich rozważono poziom uzyskanej przez nich odpowiedzi molekularnej i wyznaczono odpowiednie stany modelu pozwalające na skategoryzowanie poziomu uzyskanej odpowiedzi.
- tych, którzy przed końcem 12 miesięcy przerwali terapię analizowanym lekiem. Dla tych pacjentów zdefiniowano grupy kategorii: *działania niepożądane, nieprawidłowe wyniki badań; odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii; progresja choroby* (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza); *zgon*.

Odpowiednie prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych typów odpowiedzi zostały uzyskane na podstawie wyników zaprezentowanych w [REDACTED].

Po okresie 12 miesięcy pacjenci zostali przyporządkowani następującym stanom modelu: *kontynuacja terapii* (MMR; CCyR, ale nie MMR; MCyR, ale nie CCyR; poniżej MCyR); *przerwanie terapii* (działania niepożądane / nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych); *odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii; progresja choroby* (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza); *zgon*.

### 2. Model Markowa – część druga

Pacjenci, u których przerwana została terapia pierwszą linią TKI w przeciągu pierwszych 12 miesięcy przypisani zostają w zależności od grupy kategorii do jednego ze stanów zgodnie z porządkiem przedstawionym poniżej:

- działania niepożądane / nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych do stanu CP (w przypadku, gdy rozważana jest kolejna linia terapii TKI – stan nietolerancji CP),
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii do stanu CP (w przypadku, gdy rozważana jest kolejna linia terapii TKI – stan oporności CP),
- progresja choroby (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza) do stanu AP,
- zgon do stanu zgon

Założono, że w okresie po 12 miesiącu pacjenci poddawani terapii przerywają ją jedynie z powodu nawrotu choroby. Utrata odpowiedzi na terapię została oszacowana w oparciu o [REDACTED]

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

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia


[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

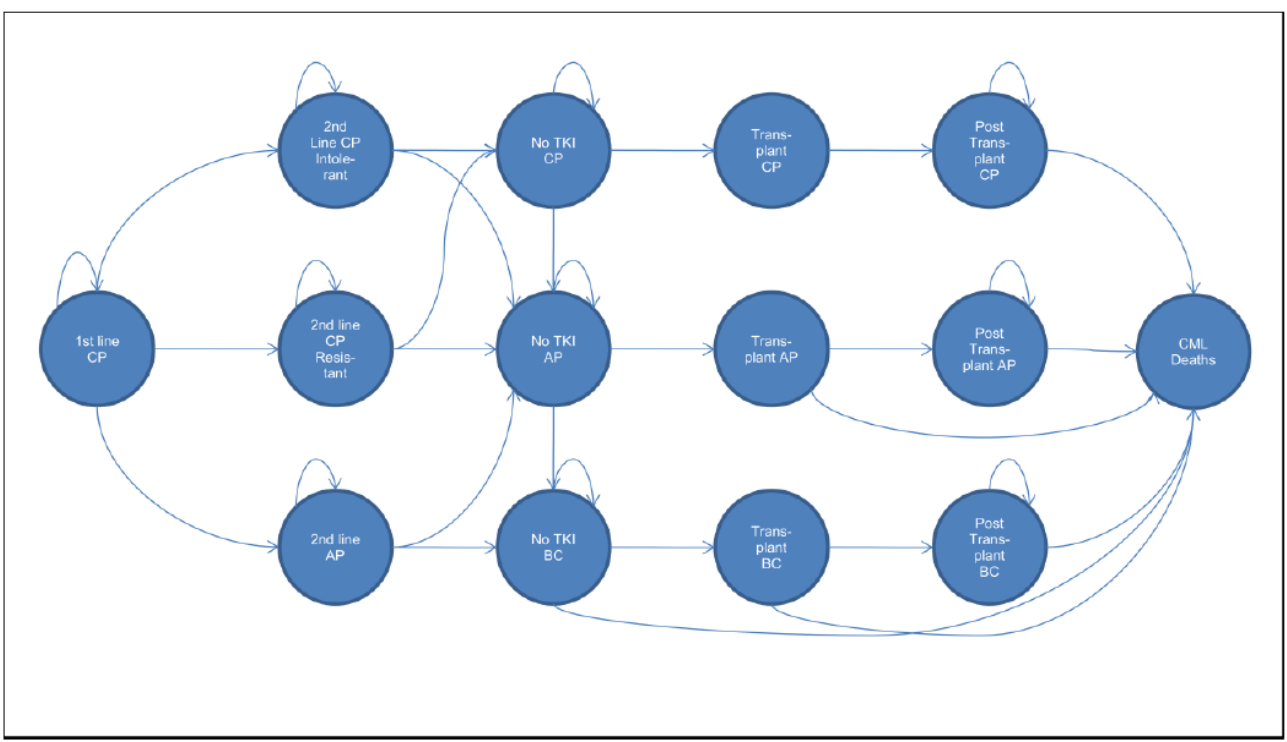
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną modelu oraz konwergencji, [Redacted text]



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Rysunek 1. Uproszczona struktura modelu, nie uwzględnia stanu zgon z powodów niezwiązanych z przewlekłą białaczką szpikową, co podyktowane zostało uproszczeniem jego struktury. Jednakże w modelu z każdego stanu chorobowego zaprezentowanego na powyższym rysunku, przejście do stanu zgon jest możliwe.

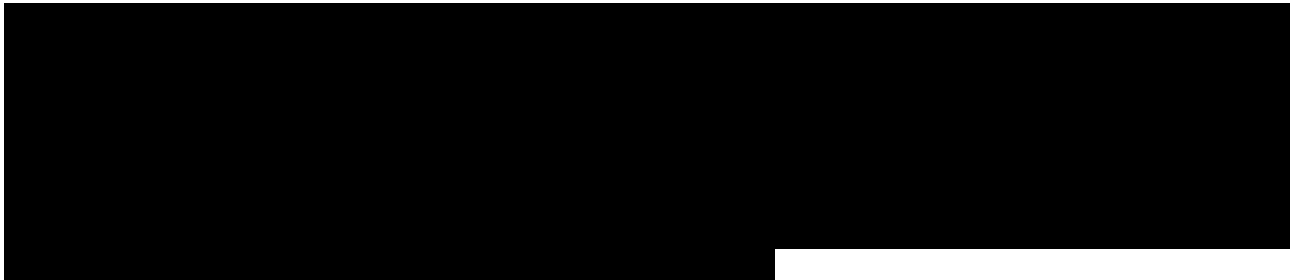


Tabela 30. Koszty inhibitorów kinazy tyrozynowej uwzględnione w analizie wnioskodawcy.


Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości stanowiącą oszacowanie wyników modelu przy wartościach parametrów zmieniających się w granicach ich zakresów zmienności.

Przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości

Przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### Ograniczenia analizy minimalizacji kosztów według wnioskodawcy

- „[redacted]”
- „Brak danych dotyczących bezpośredniego porównania terapii nilotynibem i terapii dazatynibem dla analizowanej populacji spowodował, iż dla tych interwencji przeprowadzono porównanie pośrednie (w ramach analizy klinicznej).”
- Horyzont czasowy analizy został ustalony na poziomie 2 i 3 lat, jego długość stanowi ograniczenie ze względu na przewlekły charakter choroby oraz brak określenia ram związanych z czasem trwania analizowanych terapii, których rozpoczęcie oznacza dla pacjenta jej kontynuowanie do końca życia (o ile wcześniej nie zostanie przerwana m.in. z powodu braku skuteczności lub nietolerancji substancji). Horyzont życia pacjenta uwzględniono w ramach analizy kosztów-użyteczności ze względu na jej charakter.”
- „[redacted] Wyznaczenie odpowiednich krzywych czasu trwania terapii obarczone było znaczną niepewnością. Taka możliwość dotyczyła jedynie terapii imatynibem i stała się podstawą do przeprowadzenia jednego z wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości”

### Ograniczenia analizy kosztów-użyteczności według wnioskodawcy

- „Prawdopodobieństwa przerwania terapii (przejście do odpowiedniego stanu) w pierwszym roku przyjęto na stałym poziomie wyznaczonym w taki sposób by na koniec 12 miesięcy uzyskać wartości odpowiadające odpowiednim odsetkom uzyskanym z [redacted]”
- „Przerwanie terapii TKI po 12 miesiącach może nastąpić jedynie z powodu utraty odpowiedzi na terapię TKI (związane z efektywnością poszczególnych terapii TKI). Wykluczona została możliwość przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych/toksyczności związanych z stosowaniem terapii TKI, co jest konsekwencją wniosków płynących z badań klinicznych wskazujących, iż działania niepożądane dotyczą głównie pierwszego roku terapii.”
- „Model dopuszcza stosowanie do dwóch linii terapii TKI. Trzecia linia nie została uwzględniona ze względu na brak wiarygodnych danych odnośnie skuteczności/bezpieczeństwa stosowania takiej terapii.”
- „Założono, iż progresja choroby odbywa się poprzez wszystkie kolejne fazy zaawansowania choroby tj. z fazy CP do AP i BC, a następnie ew. zgonu z powodu PBSz.”
- „Przerwanie terapii II linii TKI w przypadku nietolerancji/toksyczności terapii nie zmienia zaawansowania choroby u pacjenta (pozostaje w tej samej fazie choroby).”
- Przerwanie terapii II linii TKI w przypadku progresji/oporności na terapię/nawrotu choroby pacjenta pociąga za sobą progresję choroby do kolejnej w fazy zaawansowania choroby.”

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

- „Przyjęto, iż uzyskane wyniki poziomu transkryptu BCR-ABL w populacji, u której pomiar został wykonany, odpowiadają wynikom, jakie uzyskała część populacji [REDACTED], która po 12 miesiącach terapii nadal w niej uczestniczyła uzyskując na nią odpowiedź.”
- „Z powodu braku dostępnych danych dotyczących czasu wolnego od zdarzeń w wystarczająco długim horyzoncie czasowym, na potrzeby analizy przeprowadzono dopasowanie parametrycznych modeli przeżywalności, z pomocą których ekstrapolowano przebieg krzywych EFS [REDACTED] na dożywotni horyzont czasowy pacjentów.”
- „Wyznaczone koszty związane z leczeniem działania niepożądanego - obrzęku obwodowego w stopniach 3/4 WHO - kształtują się na niskim poziomie ze względu na przedstawienie przez lekarzy schematów leczenia dla stopni 1/2 WHO, co jest konsekwencją rzadkiego występowania ciężkich postaci tego działania niepożądanego.”
- „Wyniki odnośnie odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji dla poszczególnych stanów chorobowych wykorzystane w analizie wyznaczono przy założeniu, iż wraz ze wzrostem zaawansowania choroby nie będą one malały.”
- „Nie odnaleziono publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych na populacji Polski, w konsekwencji wykorzystano dane z badania przeprowadzonych na terenie [REDACTED]. Pomimo najpełniejszego zestawu danych uzyskanych z badania [REDACTED] wymagane było przyjęcie założeń odnośnie użyteczności dotyczących stanu transplantacji i stanów po wykonanym zabiegu transplantacji (zerowa wartość użyteczności stanu zdrowia dla transplantacji oraz wartość użyteczności stanu zdrowia po transplantacji na poziomie wartości odpowiadającej użyteczności stanu zdrowia pacjenta związanej z fazą choroby przed zabiegiem transplantacji).”
- „Ze względu na długość cyklu uwzględnionego w konstrukcji modelu wynoszącego jeden miesiąc, przyjęto na potrzeby analizy założenie, że kwota ryczałtu wypłacana jest przez okres całego roku w miesięcznych ratach.”

[REDACTED]

Źródło: Zał. 2, 3

#### Uwagi AOTM

- opis stanów przedstawiony w modelu analizy kosztów-użyteczności nie pozwala na jednoznaczne przypisanie ich do przedstawionego modelu;

[REDACTED]

- [REDACTED] przedstawione w analizie kosztów-użyteczności nieznacznie różnią się od kosztów zamieszczonych w modelu (o około 2 zł), co jednak nie ma wpływu na wyniki analizy;

[REDACTED]

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Przedstawiono w analizie efektywności klinicznej

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Dla porównania z imatyn bem
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model nie zawiera poważnych błędów strukturalnych mogących mieć wpływ na wynik analizy. Przeprowadzono wewnętrzną walidację poprzez wprowadzenie wartości zerowych do modelu. Nie stwierdzono poważnych nieprawidłowości przy ocenie parametrów w analizie wrażliwości.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Wyniki analizy minimalizacji kosztów: nilotynib vs imatynib (perspektywa NFZ / NFZ + pacjent)

[Redacted]				
[Redacted]				

W 2-letnim oraz 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [Redacted]. Koszty leczenia nilotynibem są odpowiednio [Redacted] w obu horyzontach czasowych od kosztu [Redacted].

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia terapii imatynibem

**Wyniki analizy minimalizacji kosztów: nilotynib vs dazatynib (perspektywa NFZ / NFZ + pacjent)**


W 2-letnim oraz 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa NFZ oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia

Koszty leczenia nilotynibem są odpowiednio w obu horyzontach czasowych od kosztu terapii dazatynibem

**Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem – 3-letni horyzont czasowy**



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█			
█			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

█

W 3-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez █ w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia

█

█

W 3-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez █ w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia

█

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

█	█
█	█
█	
█	
█	█
█	█
█	
█	█

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem - dożywotni horyzont czasowy**

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

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

[REDACTED]  
W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez [REDACTED] w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia [REDACTED]

**Perspektywa NFZ + pacjent**

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez [REDACTED] w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia [REDACTED]

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

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

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: Zał. 2, 3

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Wyniki analizy progowej dla analizy minimalizacji kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: Zał. 2, 3

##### Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████
██████	██████	██	██████	██	██████

Źródło: Zał. 2, 3

#### 4.5.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna®) w porównaniu z imatynibem (Glivec®) i dazatynibem (Sprycel®) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce. Populację docelową analizy stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, będący w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (dla porównania nilotynibu z dazatynibem i imatynibem) oraz analizę kosztów-użyteczności (dla porównania nilotynibu z imatynibem). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 2- i 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w 3-letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym. W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano ██████████ model Markowa opracowany w programie MS Excel 2007.

W analizie uwzględniono ██████████

#### Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W 2-letnim oraz 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa NFZ oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia ██████████

██████ Koszty leczenia nilotynibem są odpowiednio ██████████ w obu horyzontach czasowych od kosztu terapii imatynibem ██████████. Są również ██████████ w obu horyzontach czasowych od kosztu terapii dazatynibem ██████████

#### Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W 3-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjenta w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia ██████████

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

[REDACTED]

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjenta w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla analizy minimalizacji kosztów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla nilotynibu w I linii leczenia stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz. Obecnie pacjenci ci leczeni są w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) przy zastosowaniu TKI I generacji – imatynibu. W analizie założono, że kryteria włączenia i wykluczenia z I linii leczenia nilotynibem określone w programie lekowym dla populacji docelowej będą pokrywać się z kryteriami włączenia i wykluczenia zapisanymi w aktualnie obowiązującym TPZ dla imatynibu.

Ze względu na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej (brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przerywających leczenie), w analizie nie zróżnicowano czasu trwania terapii poszczególnymi lekami.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ze względu na finansowanie nilotynibu w ramach programu lekowego, a w konsekwencji brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii.

### Horyzont czasowy

### Kluczowe założenia

Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach [redacted] związane z I linią leczenia chorych na PBSz w ramach programu lekowego. Obliczenia wykonano niezależnie dla dwóch scenariuszy:

- aktualnego – przy założeniu, że nilotynib nie będzie finansowany ze środków publicznych w pierwszej linii terapii pacjentów z PBSz,
- prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu ze środków publicznych w ramach PLe w I linii leczenia pacjentów z PBSz.

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

### Koszty

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia


[Redacted]

[Redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Źródło: Zał. 4, 5

**Uwagi AOTM**

[Redacted]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Założenie nie zostało uzasadnione w zadowalającym stopniu
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej


leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

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

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

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

Całkowite wydatki płatnika w scenariuszu aktualnym [REDACTED] związane z I linią leczenia PBSz w populacji ogólnej wyniosą około [REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, perspektywa NFZ

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

Przewidywane wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym związane z nilotynibem stosowanym w pierwszej linii [REDACTED]

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

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

<b>[Redacted]</b>						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Objęcie refundacją nilotynibu spowoduje

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

<b>[Redacted]</b>						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia



Źródło: Zał. 4, 5

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.







leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

[Redacted content]

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

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w latach [Redacted] w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w ramach programu lekowego [Redacted].

[Redacted]. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Obliczenia wykonano niezależnie dla dwóch scenariuszy:

- aktualnego – przy założeniu, że nilotynib nie będzie finansowany ze środków publicznych w pierwszej linii terapii pacjentów z PBSz,
- prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu ze środków publicznych w ramach PLe w I linii leczenia pacjentów z PBSz.

[Redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż objęcie refundacją nilotynibu spowoduje [Redacted]

[Redacted]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka


Źródło: Zał. 4, 5

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 47. Porównanie zapisów programu obecnego i projektu nowego programu.

LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ (ICD- 10 C92.1)		
ŚWIADCZENIOBIORCY		
Pkt 4 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem		
Zapisy aktualnie funkcjonującego programu:	Projekt nowego programu:	Uwagi AOTM
<p><b>4.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+);</p> <p>2) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>3) stan ogólny według WHO 0-2;</p> <p>4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:</p> <p>a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,</p> <p>b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,</p> <p>c) u których brak jest częściowej odpowiedzi</p>	<p><b>4.1 Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>Do leczenia nilotynibem w ramach programu kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria:</p> <p>1) Rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (PH+);</p> <p>2) Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>3) Stan ogólny według WHO 0-2;</p> <p>4) Chorzy w fazie przewlekłej z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową;</p> <p>5) Chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczeni nilotynibem, którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 12 miesiącach</p>	<p>Różnice w zapisach programów (informacje, które znajdują się wyłącznie w jednym z programów, natomiast nie ma ich w drugiej wersji) wyróżniono kolorem wyróżnienia</p>



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

		tekstu na szaro
<p>cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem</p> <p>d) u których brak jest odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem,</p> <p>e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną,</p> <p>f) ze stwierdzoną progresją choroby,</p> <p>g) nietolerujący imatinibu,</p> <p>h) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni nilotynibem w ramach terapii niestandardowej, u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną;</p> <p>5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dazatynibem nietolerujący dazatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem.</p> <p>W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib albo nilotynib) w oparciu o wskazania medyczne.</p> <p><b>4.2 Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;</p> <p>2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);</p> <p>3) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak remisji hematologicznej,</li> <li>- brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);</li> </ul> <p>5) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach;</p> <p>6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p>7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>	<p>leczenia;</p> <p>6) Chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczeni imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. U których występuje oporność na imatynib nie związana z obecnością mutacji T315I;</li> <li>b. Którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia;</li> <li>c. U których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach leczenia;</li> <li>d. U których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia;</li> <li>e. U których brak jest większej odpowiedzi molekularnej po 18 miesiącach leczenia imatynibem;</li> <li>f. Którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną ze stwierdzoną progresją choroby;</li> <li>g. Nietolerujący imatynibu;</li> </ul> <p>7) Chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczeni dazatynibem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nietolerujący dazatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem</li> </ul> <p>8) Chorzy w fazie akceleracji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Z opornością lub nietolerancją uprzedniego leczenia, w tym leczenia imatynibem lub dazatynibem</li> </ul> <p>Chorzy po allogenicznej transplantacji szpiku u których nastąpiła wznowa choroby</p> <p><b>4.2 Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;</p> <p>2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych działań niepożądanych, które nie ustępują po czasowym zaprzestaniu podawania leku lub redukcji dawki zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>3) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p>4) brak skuteczności leku w pierwszym rzucie leczenia fazy przewlekłej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku ,</li> <li>b) brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach (Ph+ &gt;35%),</li> <li>c) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia,</li> </ul> <p>5) Brak skuteczności w kolejnych rzutach terapii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak odpowiedzi cytogenetycznej po 3 miesiącach stosowania leku (Ph+&gt;95%)</li> <li>- brak mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach stosowania leku (Ph+&gt;66%)</li> <li>- brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach (Ph+ &gt; 35%)</li> </ul> <p>6) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>	

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>		
<p>Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin. Nilotynib należy przyjmować na czczo. Nie należy spożywać posiłków na dwie godziny przed i jedną godzinę po przyjęciu leku. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	<p>U chorych leczonych nilotynibem w pierwszym rzucie leczenia zaleca się podawanie dawki 600 mg nilotynibu na dobę podawanej w dwóch dawkach po 300 mg co 12 godzin.</p> <p>U chorych leczonych nilotynibem po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych, zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin.</p> <p>Nilotynib należy przyjmować na czczo. Nie należy spożywać posiłków na dwie godziny przed i jedną godzinę po przyjęciu leku. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej i/lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	
<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>		
<p><b>4.1 Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),  b) AspAT, AlAT,  c) kreatynina,  d) bilirubina,  e) fosfataza alkaliczna granulocytów,  f) badania ogólne moczu,  g) badanie cytogenetyczne szpiku,  h) badanie cytogenetyczne krwi,  i) badanie cytologiczne szpiku,  j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie),  k) USG wątroby i śledziony.</p> <p><b>4.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</b></p> <p>Raz w miesiącu (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),  b) AspAT, AlAT,  c) kreatynina,  d) bilirubina.</p> <p>Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku.</p> <p>Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni.</p>	<p><b>1.1 Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki, blasty),  b) AspAT, AlAT,  c) kreatynina,  d) bilirubina,  e) badania ogólne moczu,  f) badanie cytogenetyczne szpiku,  g) badanie cytologiczne szpiku,  h) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,  i) badanie palpacyjne wielkości wątroby i śledziony</p> <p><b>1.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</b></p> <p>Raz w miesiącu, (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),  b) AspAT, AlAT,  c) kreatynina,  d) bilirubina,</p> <p>Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: po 3 miesiącach, 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 miesięcy aż do osiągnięcia CCyR, a potem co 12 miesięcy (jeśli regularna kontrola przebiegu leczenia przy pomocy RQ-PCR nie jest możliwa). Zawsze w przypadku niepowodzenia leczenia (oporność pierwotna lub wtórna) oraz w przypadkach niewyjaśnionego wystąpienia anemii, leukopenii lub trombocytopenii.</p> <p>Badanie ilościowe PCR: w chwili rozpoznania, następnie co 3 miesiące do uzyskania i potwierdzenia większej odpowiedzi molekularnej, następnie przynajmniej raz/6 m-cy.</p>	

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

Uwagi ekspertów do programu:

[REDACTED]

„dodałbym badania lipazy i amylazy zarówno w badaniach przy kwalifikacji jak i monitorowaniu choroby.. Badanie ogólne moczu – po co., Aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów – po co? Uwzględnić chorych, którzy byli leczeni w ramach programów klinicznych (na koszt sponsora), a wypadli lub program został zakończony. Czy im się nie należy dalsze leczenie? Budżet państwa i tak zaoszczędził dużą kwotę pieniędzy.”

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania nilotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim, angielskim lub francuskim.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne, dotyczące zastosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (uzgodnienia polskie, wytyczne NICE, NCCN i przegląd austriackiego Institute for Health Technology Assessment. Wszystkie zalecają stosowanie nilotynibu, podkreślając jego wyższą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z imatynibem. Wytyczne NICE zalecają nilotynib jako opcję w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+), jeśli producent udostępni nilotynib z rabatem uzgodnionym w ramach systemu dostępu pacjenta. Jednocześnie wszystkie wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Wytyczne Polska 2011	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Uzgodnienia ekspertów na podstawie przeglądu dostępnych danych dotyczących biologii i leczenia CML	Eksperti stwierdzili, że <b>nilotynib</b> w dawce 300 mg stosowany 2 razy na dobę jest skuteczniejszy (szybsza i głębsza odpowiedź molekularna) i bezpieczniejszy niż IM w terapii chorych z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Badanie ENEST1st będzie pomocne w zrozumieniu potencjalnych czynników identyfikujących tych pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię TKI. Podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań nad nowymi lekami, które umożliwią uzyskanie odpowiedzi u tych chorych. W tym kontekście wymieniano połączenia <b>nilotynibu</b> z inhibitorami kinazy Aurora lub inhibitorami Smoothened.
Wielka Brytania NICE, kwiecień 2012	I linia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	Przegląd systematyczny skuteczności klinicznej nilotynibu w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową	<b>Nilotynib</b> jest zalecany jako opcja w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+) jeśli producent udostępni nilotynib z rabatem uzgodnionym w ramach systemu dostępu pacjenta. Wartość ICER dla <b>nilotynibu</b> w I linii przed imatynibem w porównaniu do imatynibu w I linii przed nilotynibem nie przekracza przyjętej akceptowalnej wartości w NHS. Komitet stwierdził, iż dostępne dowody sugerują, iż dazatynib i <b>nilotynib</b> zapewniają lepszą korzyść kliniczną mierzoną za pomocą zastępczych punktów końcowych niż imatynib w standardowej dawce w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą CML. Ogólnie Komitet stwierdził, iż nie było wystarczających dowodów, aby rozróżnić dazatynib i <b>nilotynib</b> pod względem skuteczności klinicznej. Ponadto biorąc pod uwagę, iż <b>nilotynib</b> i imatynib mają porównywalny współczynnik kosztów-efektywności, jeden z nich powinien być znacząco tańszy i preferowany w stosowaniu
Austria Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft, styczeń 2011	I linia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	Przegląd publikacji z ostatnich 5 lat	The Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA) w październiku 2010 roku przyjął pozytywną opinię zalecającą stosowanie <b>nilotynibu</b> i dazatynibu w I linii terapii pacjentów z przewlekłą CML (Ph+). Wyniki badania porównującego <b>nilotynib</b> z imatynibem wskazują iż <b>nilotynib</b> jest bardziej skuteczny w terapii nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą CML, jednak należy podkreślić, że oceniano zastępcze punkty końcowe i nie wiadomo w jaki sposób przełożył to wyniki na przeżycie bez progresji choroby i całkowite przeżycie. Niezbędne są dłuższe badania, które dostarczą informacji o czasie trwania odpowiedzi na leczenie, rozwoju oporności na terapię i profilu działań niepożądanych. Niezbędne jest również przeprowadzenie badania bezpośrednio porównującego <b>nilotynib</b> z dazatynibem.
Międzynarodowe NCCN 2011	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Raport zespołu ekspertów	Dazatynib i <b>nilotynib</b> mogą być rozważone jako lek I linii leczenia u tych pacjentów ze średnim – wysokim ryzykiem w skali Sokal lub Hasford. Niezbędne są długoterminowe badania, które pozwolą stwierdzić, czy TKI drugiej generacji mogą być zalecane jako terapia standardowa I linii

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

			leczenia.
--	--	--	-----------

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC Australia, 2011	leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna, dawka 150 mg  <u>Uzasadnienie:</u> rekomenduje się umieszczenie nilotinibu na liście PBS we wskazaniu: terapii I-rzutu nilotinibem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia. Decyzja została podjęta m.in. na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu do imatynibu 400 mg. Zaznaczono, że równoważne dawki to 553.9 mg dla nilotinibu i 423 mg imatinibu.
SMC Szkocja 2011	do użycia w ramach NHS Scotland we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia.	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna, dawka 150 mg  <u>Uzasadnienie:</u> leczenie I-fazy nilotinibem u nowozdiagnozowanych pacjentów skutkowało znaczącą wyższą molekularną i cytogenetyczną odpowiedzią w porównaniu do standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Niezbędne jest dalsze monitorowanie terapii w celu potwierdzenia trwania odpowiedzi oraz oceny wpływu leczenia na progresję choroby oraz przeżycie całkowite.
PHARMAC Nowa Zelandia 2011	leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna  <u>Uzasadnienie:</u> zaproponowano umieszczenie nilotinibu 200 mg oraz <b>150 mg</b> na liście Pharmaceutical Schedule w sekcji B i sekcji H w terapii CML zgodnie z kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze zdiagnozowaną (potwierdzoną przez hematologa) przewlekłą CML w fazie przewlekłej lub przedłużonej,</li> <li>• Maksymalna dawka dzienna 800 mg.</li> <li>• Jedynie w monoterapii.</li> <li>• Wstępna akceptacja ważna 7 miesięcy.</li> <li>• Kolejne akceptacje ważne przez 6 miesięcy.</li> </ul> Na podstawie randomizowanego badania III fazy porównującego nilotinib (300 mg lub 400 mg dwa razy dziennie) z imatynibem (400 mg raz dziennie) wykazano wyższą skuteczność nilotinibu. Dawka 300 mg i 400 mg nilotinibu ma podobną skuteczność lecz dawka 300 mg wiąże się z mniejszą ilością przerwań leczenia lub redukcji dawki.
HAS (Francja), 2011	Tasigna 200 mg, Tasigna 150 mg	<u>Wskazanie:</u> <i>dawka 200 mg:</i> produkt Tasigna wskazany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowo zdiagnozowanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) u pacjentów z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph +) w fazie przewlekłej;</li> <li>- CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph +) w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML w przełomie blastycznym</li> </ul> <i>dawka 150 mg:</i> produkt Tasigna wskazany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu nowo zdiagnozowanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) u pacjentów z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph +) w fazie przewlekłej <u>Rekomendacja:</u> pozytywna (poziom refundacji 100%) <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę przewagę produktu Tasigna w porównaniu do substancji czynnej imatynib w odniesieniu do pośredniego punktu końcowego (większa odpowiedź molekularna), Komisja przejrzystości uważa, że preparat Tasigna przynosi niewielką poprawę terapeutyczną w porównaniu z imatynibem, pod względem skuteczności w leczeniu pierwszej linii CML z dodatnim chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej.

Odnaleziono cztery rekomendacje finansowe z 2011 r. (PBAC, SMC, PHARMAC, HAS). Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy rekomendacji zwracali uwagę na wyższą skuteczność nilotinibu nad imatynibem wykazaną w randomizowanych badaniach klinicznych.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące nilotynibu w leczeniu I linii przewlekłej białaczki szpikowej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Dokument dot. polskich uzgodnień, 2011	+			
	Wielka Brytania	NICE, 2012	+	+		jest zalecany jako opcja w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+) jeśli producent udostępni nilotynib z rabatem uzgodnionym w ramach systemu dostępu pacjenta
	Austria	Institute for Health Technology Assessment 2011	+			
	międzynarodowe	National Comprehensive Cancer Network, 2011	+			
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC	+			
	Nowa Zelandia	PHARMAC	+			
	Szkocja	SMC	+			
	Francja	HAS	+			

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych




Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania nilotynibu 150 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia w ramach programu lekowego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
E	<p>„Badania ENEST (Saglio G i wsp: Kantarjian HG i wsp. - patrz niżej) wykazały, że Tasigna stosowana w fazie przewlekłej CML z obecnością chromosomu Ph daje lepsze wyniki niż imatinib - mierzone m.in. MMR (dużą molekularną odpowiedzią) i CMR (całkowitą molekularną odpowiedzią). U pacjentów z remisją molekularną nie zaobserwowano nawrotów, a odsetek pacjentów w remisji leczonych Tasigną jest wyższy niż leczonych imatinibem. Dane te stały się podstawą do zarejestrowania tego leku przez FDA do leczenia fazy przewlekłej CML. W związku z powyższym lepsze wyniki uzyskiwane na początku mogą być przesłanką do dłuższego czasu przeżycia chorych leczonych Tasigną. Dotychczas takich danych nie ma ponieważ nie upłynął odpowiedni czas.”</p>	<p>„Większość pacjentów chorych na CML nie jest w stanie pozwolić sobie na leczenie tym lekiem (Tasigna). Firma jak słyszę ustąpiła ze swojej ceny dając część leku za darmo chorym nim leczonym”</p>	<p>„Sądzę jak wyżej, że należy poprawić dotychczasowe wyniki leczenia. Życie to pewien określony czas, jeśli na początku choroby nie zastosujemy lepszego leczenia to po kilku latach może się okazać, że część pacjentów na tym straciła, umierając, a część jest leczona przy pomocy większych kosztów. Wymaga to podejścia farmakoeconomicznego, które jak sądzę, w USA wykonano przed rejestracją. W związku z tym to leczenie winno być finansowane z publicznych środków.”</p>
F	<p>„W porównaniu z imatinibem (IM) stosowanym dotychczas jako „złoty standard” w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną CML, nilotynib jest lekiem silniejszym i aktywnym w większości mutacji BCR-ABL opornych na IM. „ Randomizowane badanie III fazy porównujące skuteczność IM i nilotynibu u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej (CP) wykazało, że w grupie otrzymującej nilotynib pacjenci osiągają szybsze i głębsze odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono, że odsetek większych odpowiedzi molekularnych (MMR) po 24 miesiącach obserwacji był istotnie większy w obydwu grupach leczonych nilotynibem (71% i 67% ) w porównaniu z IM (44%) p=0.0001. Również odsetki całkowitych remisji molekularnych (CMR) definiowanych jako BCR-ABL&lt; 0.01% i BCR-ABL&lt; 0.0032% były istotnie większe w grupach chorych leczonych nilotynibem (P&lt; 0.0001). Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszą obserwacją w badaniu ENESTed jest</p>	-	<p>„W czasie wieloletniej obserwacji pacjentów leczonych IM od momentu rozpoznania PBSz stało się jasne, że osiągnięcie CCyR i MMOR chroni chorych przed progresją do bardziej zaawansowanych faz białaczki - AP i BC. Dlatego też istotnym celem terapii PBSz jest jak najszybsze osiągnięcie obu rodzajów odpowiedzi. Wyniki randomizowanego badania ENESTnd wskazują na większy odsetek odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych, oraz mniejsze ryzyko progresji do AP, BP u pacjentów leczonych nilotynibem. W mojej opinii nilotynib powinien być jednym z trzech leków (poza imatinibem i dasatynibem) dostępnym dla pacjentów z CML CP w pierwszej linii leczenia”</p>


<sup>2</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	<p>niniejszy odsetek progresji do bardziej zaawansowanych, opornych na terapię faz choroby: akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BC) wśród pacjentów leczonych nilotinibem. W grupach chorych otrzymujących nilotinib 300 mg, 400 mg oraz IM do progresji doszło odpowiednio u 2 (0.7%), 3 (1.1%), i 12 (4.2%) chorych. OS po 24 miesiącach obserwacji było podobne we wszystkich trzech badanych grupach, ale wśród pacjentów leczonych nilotinibem obserwowano mniej zgonów związanych z PBSz (5 zgonów w grupie nilotin b 300 BID, 3 w grupie nilotinib 400 BID i 10 w grupie IM).</p> <p>Nilotinib jest lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane 3 i 4 stopnia wg WHO obserwowano wyjątkowo we wszystkich badanych grupach. Nudności, wymioty, biegunka, skurcze mięśniowe i obrzęki zdarzały się istotnie częściej wśród pacjentów leczonych IM, natomiast wysypka, świąd, bóle głowy i łysienie były częstsze u chorych leczonych nilotinibem. Spośród hematologicznych objawów ubocznych neutropenia i niedokrwistość 3 i 4 stopnia obserwowano częściej u chorych leczonych IM, natomiast malopłytkowość u pacjentów otrzymujących nilotinib. Działania niepożądane były przyczyną odstawienia leku u 9% chorych leczonych nilotinibem 300, 13% w grupie nilotinibu 40 i 10% w grupie IM. Podsumowując dotychczasowe obserwacje z badania ENESTed można stwierdzić, że nilotinib jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym u pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej. Na podstawie wyników badania ENESTed FDA i EMEA zaaprobały nilotinib jako lek I linii u chorych z CML CP.</p>		
	<p>„Nilotinib stosowany był u chorych na CML głównie (a w Polsce - jedynie) jako lek II-go rzutu. Badania ostatnich lat wskazują jednak na istotne korzyści wynikające z podawania tego leku w terapii pierwszoliniowej. Wykazano (GIMEMA; badanie ENESTnd, randomizowane, oparte na dużym materiale), że w grupie leczonej nilotin b em progresja do AP lub BP występuje rzadziej niż u chorych otrzymujących IM, odsetek MMR po 12, a także 24 miesiącach terapii jest znamienne większy. Wiąże się to - w świetle obecnej wiedzy - z wyraźnie lepszym rokowaniem. Uważa się, że u chorych z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej z uwagi na szybszą i głębszą odpowiedź molekularną nilotin b jest lekiem skuteczniejszym niż IM. Dlatego też wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Nilotynib uzyskał rejestrację EMEA (w 2010r) oraz FDA - jako lek I rzutu w omawianym wskazaniu. Także NICE 2012 rekomenduje stosowanie nilotin bu jako leku 1-szego rzutu u w/w chorych jako jedną z opcji (2-gą stanowi jedynie podanie IM).”</p>	<p>„Nie znajduję argumentu medycznego. Pozamedyczny - to możliwy większy koszt leczenia chorych na CML”</p>	<p>„Popieram stosowanie nilotinibu jako leku 1-szej linii u chorych na CML w fazie przewlekłej, zwłaszcza u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem (wg wsk. Sokala), a tym samym z możliwością szybkiej progresji do AP i BP”</p>
	<p>„Zastosowanie nilotinibu w pierwszej linii leczenia wydłuża życie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w porównaniu z zastosowaniem imatinibu w pierwszej linii leczenia”</p>	<p>„Nie znam takich powodów”</p>	<p>„Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych przynajmniej dla chorych z wysokim wskaźnikiem prognostycznym.”</p>
	<p>„Zastosowanie inh bitora kinazy tyrozynowej II generacji – nilotinibu w pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) jest najbardziej</p>	<p>„Jednym mankamentem zastosowania nilotinibu w pierwszej</p>	<p>„Jestem zdecydowanym zwolennikiem finansowania ze środków publicznych zastosowania nilotinibu w pierwszej linii leczenia chorych na CML. Wartość takiego</p>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

	<p>nowoczesną i skuteczną formą aktualnie dostępnej terapii. Podstawową zaletą takiego sposobu postępowania jest znacznie szybsze, niż przy zastosowaniu w pierwszej linii imatynibu osiągnięcie takich celów terapeutycznych, jak: całkowita remisja hematologiczna (CHR), większa oraz całkowita odpowiedź cytogenetyczna i molekularna (MCyR, CCyR, MMR i CMR). Również jakość remisji jest zdecydowanie lepsza - 26% osiąga całkowitą odpowiedź molekularną, podczas gdy przy stosowaniu imatynibu tylko 10%. Wyniki takie uzyskano w randomizowanym badaniu ENESTnd. Dobra jakość remisji istotnie wpływa na brak progresji do bardziej agresywnych faz choroby – akceleracji i blastycznej i prawdopodobnie przekłada się na wydłużenie czasu do progresji i całkowitego przeżycia. Uzyskanie CMR, czyli sytuacji, kiedy transkrypt BCR/ABL jest niewykrywalny nawet przy zastosowaniu bardzo czułych metod, może także skutkować opcją zaprzestania leczenia i brakiem nawrotu choroby u blisko połowy chorych. Udowodniło to badanie STIM (Mahon F-X, Réa D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. The Lancet Oncology, Volume 11, Issue 11, Pages 1029-1035).</p> <p>Nilotynib jest najbardziej selektywnym inhibitorem kinazy BCR/ABL, spośród wszystkich dostępnych, co istotnie wpływa na znaczące ograniczenie występowania działań niepożądanych. Toksyczność hematologiczna jest około 2 razy rzadsza podczas leczenia nilotynibem, jak przy leczeniu imatynibem."</p>	<p>linii leczenia chorych na CML jest większy koszt terapii, niż w przypadku zastosowania imatynibu."</p>	<p>sposobu postępowania jednoznacznie udowodniły randomizowane badania kliniczne (ENESTnd). Ewentualny większy koszt terapii mogłaby zrównoważyć możliwość przerwania terapii u pacjentów, którzy osiągnęliby całkowitą odpowiedź molekularną (Mahon F-X, Réa D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. The Lancet Oncology, Volume 11, Issue 11, Pages 1029-1035)."</p>
	<p>tak</p>	<p>-</p>	<p>1. Randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe badanie III fazy znane pod nazwą ENESTnd wykazało, że zarówno po 12 miesięcznym (1) jak i po 24 miesięcznym okresie leczenia (2) korzystniejsze wyniki uzyskuje się nilotynibem w dawce 2x dz. 300 mg niż lekiem referencyjnym stosowanym od ponad 10-ciu lat imatynibem w dawce 400 mg 1 x dz. Grupie leczonej nilotynibem znamiennie większa część pacjentów uzyskała „dużą odpowiedź molekularną” niż w ramieniu z imatynibem (71% vs 44%, p&lt; 0.0001). podobnie znamiennie częściej występowała całkowita remisja molekularna (26 vs 10%) (2). W grupie leczonej nilotynibem niższa była częstość progresji do fazy akceleracji lub blastycznej, co wskazuje na stabilność odpowiedzi, lepsza, była też tolerancja leczenia. Czas całkowitego przeżycia po 24 miesiącach nie wykazywał różnic pomiędzy badanymi grupami. W tym badaniu było też trzecie ramie z wyższą dawką, nilotynibem - 2 x dz. 400 mg; wyniki nie były lepsze niż przy dawkowaniu niższym 2x 300 mg. Ocena po 3 latach (3) wykazała utrzymywanie się korzystniejszych wyników w grupie leczonej nilotynibem.</p> <p>2. W oparciu o racjonalne badania zarówno agencja FDA jak i EMA zarejestrowały nilotynib do leczenia nowo rozpoznanych chorych z PBSc. Na zalety tego leku wskazują nowe opublikowane analizy (3),</p> <p>3. Leczenie imatynibem uznane za</p>

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

		<p>standardowe, jest wprawdzie skuteczne bo po 6-ciu latach 80% chorych pozostaje w remisji, jednak zagrożenie progresją jest znaczące szczególnie w okresie pierwszych 3 lat leczenia (5). Zagrożenie to jest tym większe im większa liczba komórek z klonu białaczkowego PBSz (Ph i BCR-ABL) utrzymuje się w organizmie chorego. Komórki te mogą wykazywać niestabilność genetyczną i ulegać wtórnym zmianom genetycznym co może powodować progresję i oporność na leczenie. Oznacza to, że potencjalnie lepsze jest takie pierwszoliniowe leczenie, które zapewnia; najszybszą, najlepszą i najstabilniejszą remisję molekularną. Taką korzyść zapewnia nilotynib, który daje znamienne wyższe wskaźniki remisji molekularnej zarówno po 12 jak i 24 i 36 miesiącach (1,2,3) i jest przy tym dobrze tolerowany. Wprawdzie nilotynib podobnie jak imatynib nie powoduje apoptozy komórek macierzystych PBSz (CD34+ bcr/abH) zapewnia jednak szybsze i skuteczniejsze osiągnięcie remisji molekularnej (6). Próby zaprzestania leczenia blokerami kinazy tyrozyny (8) wskazują, że jest to prawdopodobnie możliwe po utrzymaniu przez 2 lata stanu całkowitej remisji molekularnej. W przypadku nilotynibu dotyczy to potencjalnie 26% chorych, a przy imatynibie tylko 10% (2).</p> <p>4. Przedstawione fakty spowodowały zarejestrowanie nilotynibu do leczenia nowo rozpoznanej białaczki szpikowej Ph+ w fazie przewlekłej przez FDI i EMA.<sup>3</sup></p>
--	--	--

W opinii wszystkich ekspertów, nilotynib powinien być finansowany w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Wszyscy wskazują na wyższą skuteczność nilotynibu w porównaniu z dotychczas stosowanym imatynibem. Argumentem przeciwko finansowaniu nilotynibu w opinii trzech ekspertów jest wysoki koszt terapii.

#### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

brak

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją i [REDACTED] dla produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) 150 mg, w ramach programu terapeutycznego: *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej*, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia. [REDACTED]

<sup>3</sup> 1) Saglio G et al., N Engl JMed; 362; 2251-59.;

2) Kantarjian HM, et al. Lancet Oncol 2011; published online Aug 18. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70201-7.

3) Larson RA et al. Leukemia, 2012 May 18. doi: 10.1038/leu.2012.134. [Epub ahead of print] PubMed PMID; 22699418.

5) Hochhaus A, et al. Leukemia 2009; 23: 1054-61.

8. Mahon FX, et al. Lancet Oncol 2010; 11: 1029-35.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) – to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML stanowi ~15% białaczek u dorosłych. Zapadalność roczna wynosi 1-1,5/100 000. W przewlekłej białaczce szpikowej wyróżnia się trzy fazy: przewlekłą (w której występuje tylko zmiana genetyczna), przyspieszoną (w której następuje progresja mimo leczenia) i kryzę blastyczną (która polega na pojawieniu się w klonie białaczkowym dodatkowych zmian genetycznych zmieniających charakter białaczki na ostry: mieloblastyczny - częściej i limfoblastyczny - rzadziej). CML jest postępującą chorobą, która w zaawansowanych stadiach wiąże się z obniżeniem jakości życia, a nieleczona nieuchronnie prowadzi do zgonu. Obecnie nie ma możliwości całkowitej eradykacji choroby za pomocą dostępnej farmakoterapii, dlatego też główne cele leczenia skupiają się wokół wydłużenia czasu przeżycia, zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy jakości życia chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stosuje się głównie imatynib w ramach programu terapeutycznego. Eksperci i wytyczne praktyki klinicznej jako komparator dla nilotynibu wskazują najczęściej także hydroksykarbamid i dazatynib. Jako komparatory dla nilotynibu w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej w I linii leczenia w analizie wnioskodawcy wskazano imatynib i dazatynib.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną nilotynibu w dawce 300 mg dwa razy dziennie (ENESTnd), oraz dazatynibu w dawce 100 mg raz dziennie (DASISION, S0325). W badaniach tych w grupie kontrolnej podawano imatynib w dawce 400 mg raz dziennie. W ramach przeglądu nie odnaleziono żadnego badania klinicznego porównującego w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu z dazatynibem. Zastosowanie imatynibu jako wspólnego komparatora pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem, z wykorzystaniem metody Buchera. Mając na uwadze opisane zastrzeżenia dotyczące metodyki, populacji oraz sposobu oceny niektórych punktów końcowych w badaniu S0325 uznano, iż w ramach zasadniczej analizy przeprowadzone zostanie jedynie porównanie pośrednie w oparciu o wyniki badań DASISION oraz ENESTnd. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również porównanie pośrednie uwzględniające wyniki badania S0325, w którym dane skumulowane z badań DASISION oraz S0325 zostały porównane z wynikami pracy ENESTnd. Badania uwzględnione w przeglądzie były średniej (3 pkt. w skali Jadad) lub niskiej (2 pkt. Jadad) jakości. Wszystkie włączone do analizy badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

- Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny większej odpowiedzi molekularnej (MMR w danym punkcie czasowym po 3, 6, 9, 12 i 24 mies. leczenia oraz MMR skumulowanej po 12, 18, 24 i 36 mies. leczenia), większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCgR skumulowanej po 12 mies. leczenia) i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR skumulowanej po 6, 12, 18 i 24 mies. leczenia) - nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia tych punktów końcowych. Nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia także całkowitej odpowiedzi molekularnej, tj. CMR<sup>4</sup> oraz CMR<sup>4,5</sup> oznaczanych w 12 miesiącu obserwacji, jak również odpowiedzi skumulowanej: CMR<sup>4</sup> i CMR<sup>4,5</sup> mierzonych po 12, 24 i 36 miesiącach.

Również w przypadku oceny ryzyka wystąpienia progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP po 14, 18, 24 i 36 mies. leczenia) oraz progresji do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej (po 18, 24 i 36 mies. leczenia) odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego po 18, 24 i 36 mies. leczenia oraz przeżycia wolnego od zdarzeń i czasu przeżycia wolnego od progresji po 24 i 36 mies. leczenia. Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem było porównywalne w obu grupach (po 14, 18, 24 i 36 mies. leczenia), natomiast w przypadku oceny częstości występowania zgonów związanych z przewlekłą białaczką szpikową odnotowano różnicę znamienne statystycznie na korzyść

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia nilotynibu w porównaniu z imatynibem po 36 mies. obserwacji, dla pozostałych okresów obserwacji (18 i 24 mies.) nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami. Pomiędzy dwuletnim i trzyletnim okresem leczenia odnotowano 10 nowych zgonów w obu grupach, w tym 4 związane z CML w grupie imatynibu.

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib (badania DASISION oraz ENESTnd)

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR skumulowanej po 12 i 24 mies., CMR<sup>4</sup> oraz CMR<sup>4,5</sup> skumulowanej po 24 mies., CCgR po 6 mies., CCgR skumulowanej po 12 i 24 mies., progresji do AP/BP i zgonów ogółem po 14 i 24 mies., zgonów z powodu PBSz po 24 mies. leczenia. Z uwagi na niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych w skali GRADE oceniono jako średnią lub niską.

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib (badania S0325 oraz ENESTnd)

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR, CMR<sup>4</sup> oraz CMR<sup>4,5</sup> na końcu okresu obserwacji po 12 mies. leczenia.

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

- Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Znamienne rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu występowało przerwanie leczenia ogółem po 36 mies. obserwacji, a wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu nasilenia od 1 do 4, znamienne rzadziej w grupie nilotynibu występowały: anemia, neutropenia i skurcze mięśni po 14 mies. obserwacji; obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty i nudności po 14 i 25 mies.; obrzęk twarzy po 18,5 i 25 mies., oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu wystąpił świąd, ból głowy po 14 i 25 mies., wysypka po 14, 25 i 36 mies., łysienie po 14 mies., zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku / przerwania leczenia po 24 mies. obserwacji.

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania: przerwania leczenia ogółem / z powodu działań niepożądanych / z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem / z powodu niepowodzenia terapii lub odpowiedzi suboptymalnej oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu 1 do 4: trombocytopenii, bóli mięśniowych, wysięku opłucnowego, łysienia i zmęczenia, wysięku osierdziowego a także zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4: anemii i trombocytopenii. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4 (obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty, ból mięśni, skurcze mięśni, świąd, łysienie, nudności, ból głowy, wysypka, zmęczenie, QTc>500 ms, obniżenie LVEF<45%) występowały u maksymalnie 1% pacjentów lub wcale w porównywanych grupach.

W dostępnych publikacjach raportowano również dane na temat zdarzeń niepożądanych (stopień 1–4) bez względu na ich związek z leczeniem. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej są w dużej mierze zbliżone z wynikami analizy dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wskazują one, że nilotynib rzadziej niż imatynib prowadził do hematologicznych zdarzeń niepożądanych, retencji płynów oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, natomiast częściej powodował zmiany skórne. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do większości pozostałych dolegliwości, w tym w szczególności: zapalenia trzustki o ostrym przebiegu, krwawień oraz zaburzeń kardiologicznych (występujących częściej w grupie nilotynibu) i hepatotoksyczności. U żadnego z pacjentów stosujących nilotynib nie odnotowano QTcF ≥500/480 ms lub LVEF ≤45% podczas całego okresu terapii.

W badaniu oceniano także ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych. Nilotynib w porównaniu z imatynibem związany był ze znamienne mniejszym ryzykiem podwyższenia osoczkowego poziomu kreatyniny i fosfatazy alkalicznej w stopniu 1–4 i obniżenia osoczkowego poziomu fosforu w stopniu 1–4 po 14 mies. obserwacji. Nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne zwiększał natomiast ryzyko wzrostu aktywności AST, ALT po 14 mies., wzrostu poziomu lipazy i glukozy po 24 i 36 mies. oraz wzrostu poziomu bilirubiny w stopniu 1–4 po 14, 24 i 36 mies. obserwacji. Ponadto w grupie nilotynibu znamienne wyższe niż w przypadku imatynibu było ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu glukozy oraz zwiększonej aktywności lipazy w stopniu 1–4 po 14 miesiącach obserwacji.

Analiza uwzględniająca wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. wykazała, że nilotynib znamienne zwiększał ryzyko wzrostu poziomu lipazy (po 25 mies.), glukozy oraz bilirubiny (po 14 i 25 mies. obserwacji). Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami przy ocenie podwyższenia poziomu lipazy



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia w stopniu 3 lub 4 oraz w odniesieniu do pozostałych parametrów biochemicznych (wzrost aktywności AST lub ALT, podwyższenie osocznego poziomu kreatyniny, podwyższenie poziomu amylazy, obniżenie osocznego poziomu fosforu, podwyższenie osocznego fosfatazy alkalicznej, obniżenie poziomu albuminy, sodu lub wapnia, podwyższenie lub obniżenie poziomu potasu).

- Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania Dasision można stwierdzić, iż znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowały bóle mięśniowe po 25 mies. obserwacji oraz wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamienne rzadziej w grupie nilotynibu występowały zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia od 1 do 4: anemia, trombocytopenia i neutropenia po 14 mies., biegunka po 14 i 25 mies. oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 12 i 24 mies. obserwacji. W przypadku oceny częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (przerwanie leczenia ogółem / z powodu zdarzeń niepożądanych / z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem / z powodu niepowodzenia terapii lub odpowiedzi suboptymalnej; zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4: wysięku opłucnowego, wymiotów, zmęczenia, nudności, bóli głowy, anemii i trombocytopenii w stopniu 3 lub 4), nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

W badaniach oceniano także nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych w stopniu 3 lub 4. Wykazano, że szansa wystąpienia hipofosfatemii była istotnie statystycznie wyższa dla nilotynibu niż dla dazatynibu, aczkolwiek ze względu na duże różnice w ryzyku w grupach referencyjnych (imatynib) uzyskany wynik jest obciążony znaczną niepewnością. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych ocenianych parametrów biochemicznych (podwyższona aktywność ALT i AST, podwyższony poziom bilirubiny lub kreatyniny, obniżony poziom potasu lub wapnia).

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325 można stwierdzić, iż znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowała wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji, natomiast znamienne rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu do grupy dazatynibu wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane w stopniu od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji: anemia, trombocytopenia, neutropenia i biegunka oraz neutropenia w stopniu nasilenia 3 lub 4. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4 (wymiotów, zmęczenia, bóli mięśniowych, nudności, bólu głowy), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 (anemia i trombocytopenia) oraz podwyższonego poziomu ALT i AST.

- Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodząc z innych źródeł

Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa pochodzących ze stron EMA i FDA. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zamieszczone są w ChPL i związane są z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku, wydłużenia odstępu QT, nagłego zgonu. Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ból w nadbrzuszu, łysienie, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha, obrzęki obwodowe, niestrawność i bóle kończyn obserwowano rzadziej ( $< 10\%$  i  $\geq 5\%$ ), miały one nasilenie lekkie do umiarkowanego, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem, miało miejsce u 9% pacjentów.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (17%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły u 1% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 2,5% tych pacjentów.

MHRA w 2008 umieściło nilotynib na liście leków objętych intensywną obserwacją, gdzie jest wyszczególniony do tej pory (stan na 16 stycznia 2012 roku).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna®) w porównaniu z imatynibem (Glivec®) i dazatynibem (Sprycel®) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce. Populację docelową analizy stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, będący w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (dla porównania nilotynibu z dazatynibem i imatynibem) oraz analizę kosztów-użyteczności (dla porównania nilotynibu z imatynibem). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 2- i 3-letnim horyzoncie

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia czasowym, analizę kosztów-użyteczności w 3-letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym. W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model Markowa opracowany w programie MS Excel 2007.

[Redacted]

- Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W 2-letnim oraz 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa NFZ oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W 3-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjenta w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjenta w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- Wyniki analizy progowej dla analiz podstawowych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) [redacted] w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w programie lekowym w [redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Obliczenia wykonano niezależnie dla dwóch scenariuszy:

- aktualnego – przy założeniu, że nilotynib nie będzie finansowany ze środków publicznych w pierwszej linii terapii pacjentów z PBSz,
- prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu ze środków publicznych w ramach programu lekowego w I linii leczenia pacjentów z PBSz.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż objęcie refundacją nilotynibu spowoduje [redacted]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do zapisów programu lekowego

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

---

Uwagi do zapisów programu (badań diagnostycznych) zgłosił także jeden z ekspertów, [REDACTED]. [REDACTED] Jednocześnie analitycy AOTM zwracają także uwagę na szereg różnic w zapisach uzgodnionej wersji programu oraz wersji programu aktualnie funkcjonującego (informacje, które znajdują się wyłącznie w jednym z programów, natomiast nie ma ich w drugiej wersji), które wyszczególniono w rozdz. 7.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne z lat 2011-2012, dotyczące zastosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (uzgodnienia polskie, wytyczne NICE, NCCN i przegląd austriackiego Institute for Health Technology Assessment). Wszystkie zalecają stosowanie nilotynibu, podkreślając jego wyższą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z imatynibem. Wytyczne NICE zalecają nilotynib jako opcję w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+), jeśli producent udostępni nilotynib z rabatem uzgodnionym w ramach systemu dostępu pacjenta. Jednocześnie wszystkie wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Odnaleziono także cztery rekomendacje finansowe z 2011 r. (PBAC, SMC, PHARMAC, HAS). Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy rekomendacji zwracali uwagę na wyższą skuteczność nilotynibu nad imatynibem wykazaną w randomizowanych badaniach klinicznych.

### **Uwagi dodatkowe**

W opinii wszystkich ekspertów, nilotynib powinien być finansowany w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Wszyscy wskazują na wyższą skuteczność nilotynibu w porównaniu z dotychczas stosowanym imatynibem. Argumentem przeciwko finansowaniu nilotynibu w opinii trzech ekspertów jest wysoki koszt terapii.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

### 13. Źródła

<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego nilotinib (Tasigna)
<b>EMA EPAR aneks</b>	Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, powinny zostać wprowadzone przez kraje członkowskie – aneks, EMA
<b>EPAR 2010</b>	Assessment Report For TASIGNA (nilotin b) Procedure No.: EMEA/H/C/000798/X/0028, EMA
<b>ESMO 2010</b>	M. Bacarani i in., Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v165–v167, 2010
<b>LeukemiaNet 2010</b>	M. Bacarani i in., Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet, J Clin Oncol 27:6041-6051. © 2009 by American Society of Clinical Oncology
<b>FDA 2011</b>	FDA, Risk Evaluation & Mitigation Strategy (REMS), 26 październik 2011
<b>HAS 2011</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 6 avril 2011, HAS, TASIGNA 200 mg, gélule – plaquettes thermoformées, TASIGNA 150 mg, gélule – plaquettes thermoformées
<b>Hellmann 2009</b>	Bieniaszewska M, Hellmam A, Preisner W. Nowotwory mieloproliferacyjne w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011” - tom II, 600-602”
<b>Hochhaus 2011</b>	Abstrakt konferencyjny, Dasatinib and imatinib-induced reductions in BCR-ABL transcript levels below 10% at 3 months are associated with improved responses in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of molecular response kinetics in the DASISION trial. ASH; 2011.
<b>Hughes 2010</b>	Abstrakt konferencyjny, ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Meloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). 52th ASH Annual Meeting And Exposition; 6 grudzień 2010; Orlando, Florida, USA.
<b>Kantarjian a 2010</b>	Abstrakt konferencyjny, H. Kantarjian i in., Dasatinib compared to imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CMLCP): Twelve-month efficacy and safety from the phase III DASISION study, J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA6500
<b>Kantarjian b 2010</b>	H. Kantarjian i in., Dasatin b versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia, N Engl J Med 2010;362:2260-70.
<b>Kantarjian a 2011</b>	H. Kantarjian i in., Dasatinib or imatin b in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION), Blood, Prepublished online December 9, 2011; doi:10.1182/blood-2011-08-376087
<b>Kantarjian b 2011</b>	H. Kantarjian i in., Nilotinib versus imatin b for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial, Lancet Oncol 2011; 12: 841–51
<b>Larson 2012</b>	R. A. Larson, Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up, Leukemia (2012), 1–7
<b>Mealing 2010</b>	Abstrakt konferencyjny, S. Mealing, Comparative Efficacy of First Line Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia (CML): A Systematic Review and Meta-Analysis, ASH, 2010
<b>NICE 2012</b>	Dasatin b, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70), NICE technology appraisal guidance 251
<b>NCCN 2011</b>	S. O'Brien i in., NCCN Task Force Report: Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Selection in the Management of Patients With Chronic Myelogenous Leukemia, JNCCN–Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 9 Supplement 2 February 2011
<b>Wytyczne Austria 2011</b>	Horizon Scanning in Oncology: Nilotinib (Tasigna®) for the 1st-line treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase, Institute for Health Technology Assessment, Ludwig Boltzmann Gesellschaft, styczeń 2011
<b>Wytyczne Polska 2011</b>	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w 2011 roku — dokument dotyczący polskich uzgodnień, Hematologia 2011,tom 2,supl.B,8 –11, Via Medica
<b>PBAC 2011</b>	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Nilotin b, capsule, 150 mg, Tasigna, PBAC 2011
<b>PHARMAC 2011</b>	Proposal to widen funded access to imatinib and to fund nilotinib for patients with CML, PHARMAC 2011
<b>Prescrire 2011</b>	La Revue Prescrire Décembre 2011/TOME 31 N° 338 (Suppl. Nteractions Médicamenteuses) „Interactions médicamenteuses Comprendre et décider 2012; Insuffisances cardiaques médicamenteuses en bref.”
<b>Prescrire 2011 b</b>	La Revue Prescrire Novembre 2011/tome 31 N° 337; Nilotin b en première ligne dans la leucémie myéloïde chronique (Tasigna). Préférer l'imatinib, mieux éprouvé (bis).
<b>Projekt programu PBSz</b>	Projekt programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej
<b>Radich 2010</b>	Abstrakt konferencyjny ,J. Radich i in. A Randomized Phase II Trial of Dasatinib 100 Mg Vs Imatinib 400 Mg In Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): The S0325 Intergroup Trial. 52nd ASH Annual Meeting And Exposition; 7 grudzień 2010; San Diego, Kalifornia, USA. .
<b>Saglio 2010</b>	G. Saglio i in., Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia, N Engl J Med 2010;362:2251-9.

leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia

<b>Shah 2010</b>	Abstrakt konferencyjny, N. Shah i in., Dasatinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) In the DASISION Trial: 18-Month Follow-up
<b>Signorovitch 2011</b>	J. Signorovitch i in., Comparative efficacy of nilotinib and dasatin b in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials, Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 6, 2011, 1263–1271
<b>SMC 2011</b>	SMC 2011, nilotin b 150mg hard capsules (Tasigna)
<b>Szczeklik 2011</b>	Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, pod red. prof. dr. hab. A. Szczeklika

## 14. Załączniki

- „Analiza kliniczna nilotyningu w porównaniu z imatynibem oraz dazatynibem w pierwszej linii terapii przewlekłej białaczką szpikową”, Analiza kliniczna,
- „Nilotyning w porównaniu z imatynibem i dazatynibem w I linii leczenia przewlekłej białaczką szpikową”, Analiza ekonomiczna,
- „Nilotyning w porównaniu z imatynibem i dazatynibem w I linii leczenia przewlekłej białaczką szpikową”, Analiza ekonomiczna,
- „Nilotyning w pierwszej linii terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia,
- „Nilotyning w pierwszej linii terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia,
- „Perspektywy finansowania nilotyningu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Analiza problemu decyzyjnego,
- „Ocena kosztów składowych na rzecz analizy ekonomicznej” (aneks),