

ANALIZA EKONOMICZNA

NILOTYNIB W PORÓWNANIU Z IMATYNIBEM I DAZATYNIBEM W I LINII LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 1.0 (2012)

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Założenia analizy	10
1.1. Cel	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Interwencja – nilotynib (Tasigna®)	11
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów	11
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej	12
1.5.1. Porównanie terapii nilotynibem z terapią imatynibem	12
1.5.2. Porównanie terapii nilotynibem z terapią dazatynibem	14
2. Metodyka	15
2.1. Forma analizy	15
2.2. Populacja docelowa	15
2.3. Perspektywa analizy	15
2.4. Horyzont czasowy analizy	15
2.5. Pomiar efektów zdrowotnych	16
2.6. Dawkowanie	17
2.7. Pomiar kosztów	18
2.8. Dyskontowanie	19
2.9. Analiza wrażliwości	20
3. Wyniki	21
3.1. Wyniki analizy kosztów-efektywności – nilotynib vs imatynib	21
3.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – nilotynib vs dazatynib	22
3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	23
3.3.1. Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości	23
3.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z imatynibem	23
3.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z dazatynibem	24
4. Podsumowanie	26
5. Wnioski	28
6. Dyskusja	29

7. Ograniczenia	31
8. Bibliografia	33
9. Spis tabel	35
10. Aneks	36
10.1. Oszacowanie czasu trwania terapii.....	36
10.1.1. Przebieg terapii w pierwszych 12 miesiącach	36
10.1.2. Przebieg terapii po 12. miesiącu	38
10.1.3. Przebieg terapii po 24. miesiącu	39
10.2. Dane związane z oceną czasu trwania terapii.....	40
10.2.1. Rozkład populacji w okresie od 1. do 12. miesiąca	40
10.2.2. Rozkład populacji w okresie od 13. do 24. miesiąca	42
10.2.3. Kontynuacja terapii TKI w okresie po 24. miesiącu	44
10.2.4. Śmiertelność	48

INDEKS SKRÓTÓW

ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AP	Faza akceleracji (<i>Acceleration Phase</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
BC	Faza kryzy blastycznej (<i>Blast Crisis</i>)
BCR-ABL	Gen fuzyjny obecny w przewlekłej białaczce szpikowej (<i>Fusion Gene Associated With Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myelogenous Leukaemia</i>)
CP	Faza przewlekła (<i>Chronic Phase</i>)
DASISION	Badanie RCT porównujące dazatynib z imatynibem (<i>Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event Free Survival</i>)
ENESTnd	Badanie RCT porównujące nilotynib z imatynibem (<i>Study of Imatinib versus Nilotinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IRIS	Badanie RCT porównujące interferon z imatynibem (<i>The International Randomized Interferon versus ST1571 Study</i>)

MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Major Cytogenetic Response</i>)
MMR	Większa odpowiedź molekularna (<i>Major Molecular Response</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBSz	Przewlekła Białaczka Szpikowa (<i>Chronic Myelogenous Leukaemia</i>)
Ph+	Chromosom Philadelphia (<i>Philadelphia Chromosome</i>)
PLe	Program lekowy (dawniej Terapeutyczny Program Zdrowotny)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna®) w porównaniu z imatynibem (Glivec®) i dazatynibem (Sprycel®) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) w Polsce. W ramach analizy uwzględniono propozycję umowy podziału ryzyka (w formie porozumienia cenowego) pomiędzy regulatorem a podmiotem odpowiedzialnym.

Metodyka **Porównanie nilotynibu z imatynibem**

Analiza ekonomiczna dla porównania nilotynibu z imatynibem przyjęła postać analizy kosztów-efektywności. [REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie nilotynibu z dazatynibem

[REDACTED]

Metodyka analizy

[REDACTED]

[REDACTED] Obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem kosztów leków stosowanych w I linii leczenia PBSz.

Dane dotyczące kosztów substancji uwzględnionych w analizie zostały wyznaczone w oparciu [REDACTED]

[REDACTED]

Dla porównania terapii nilotynibem z terapią imatynibem pozostałe kategorie kosztów (bezpośrednich oraz pośrednich) zostały pominięte jako koszty wspólne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania terapii nilotynibem z terapią dazatynibem, ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej interwencji, pozostałe koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich uwzględnienie nie ma wpływu na wnioski płynące z analizy.

Wyniki analizy **Porównanie nilotynibu z imatynibem**

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wnioski Finansowanie nilotynibu ze środków publicznych w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową zwiększy możliwości leczenia pacjentów. Terapia nilotynibem jest bardziej efektywna klinicznie od terapii imatynibem oraz charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną do terapii dazatynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna[®]) w porównaniu z imatynibem (Glivec[®]) i dazatynibem (Sprycel[®]) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) w Polsce.

Cel i zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja: populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz), z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej choroby

Interwencja: nilotynib (Tasigna[®]) w dawce 300 mg 2 razy na dobę

Komparatory: imatynib (Glivec[®]) w dawce 400 mg raz na dobę
dazatynib (Sprycel[®]) w dawce 100 mg raz na dobę

Wyniki: efektywność kliniczna

koszty technologii medycznych wyrażone w polskich złotych (zł)

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) to zespół mieloproliferacyjny, którego podstawą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku. Do zmian nowotworowych w obrębie komórki macierzystej szpiku dochodzi na skutek wzajemnej translokacji długich ramion pomiędzy chromosomami 9 i 22, w wyniku czego powstaje zmieniony chromosom 22, nazywany chromosomem Philadelphia. Na dłuższym ramieniu nowo powstałego chromosomu zlokalizowany jest gen fuzyjny BCR-ABL, którego produkt, aktywna kinaza tyrozynowa, ma zdolność aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, prowadząc do zahamowania apoptozy i wzrostu potencjału proliferacyjnego komórki. Prowadzi to do nadmiernych podziałów i agregacji niedojrzałych form komórek szpikowych. Dlatego też główne kryteria diagnostyczne przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) wymagają obecności:

- chromosomu Philadelphia w badaniu cytogenetycznym i/lub
- genu BCR-ABL, potwierdzonej w badaniu wykonanym metodą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) lub FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*). [3–5]

W oparciu o odsetek blastów w krwi obwodowej i szpiku w przebiegu PBSz wyróżnia się trzy fazy: fazę przewlekłą, fazę akceleracji oraz fazę blastyczną, inaczej nazywaną kryzą blastyczną. Szczegółowe kryteria różnicujące poszczególne fazy choroby, zaproponowane przez zagraniczne towarzystwa i instytucje naukowe, opisano w przeglądzie systematycznym Wojciechowski 2012 [1].

U około 40% pacjentów choroba ma przebieg bezobjawowy, a rozpoznanie ma zwykle miejsce w trakcie rutynowo wykonywanej morfologii krwi. U pozostałej grupy pacjentów występują objawy wynikające z powiększenia śledziony lub objawy związane z dużą leukocytozą ($>2 \times 10^5$ – $3 \times 10^5/\mu\text{l}$). Rozpoznanie choroby opiera się na ocenie wyników badania morfologicznego krwi i szpiku oraz badaniach cytogenetycznych i molekularnych, a także na określeniu stopnia zaawansowania choroby. [3, 4, 6]

1.3. Interwencja – nilotynib (Tasigna[®])

Nilotynib należy do grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów kinazy białkowej (TKI) (kod ATC: L01XE08). [7]

W krajach Unii Europejskiej, Szwajcarii oraz USA jest zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej, a także w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie, w tym również leczenie imatynibem. [7–10]

Szczegółową charakterystykę interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD) [11].

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu w I linii PBSz, będzie on zastępował stosowany dotychczas imatynib. Imatynib spełnia kryteria definicji komparatorów wg. wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) – jest opcją aktualnie najczęściej stosowaną i zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej. [12]

Ponadto, w świetle wytycznych AOTM, uzasadnione jest również przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji z dazatynibem, gdyż stanowi on bezpośrednią alternatywę dla nilotynibu jako preparat II generacji. Dodatkowo jest terapią o udowodnionej wyższej efektywności klinicznej względem imatynibu w populacji docelowej analizy [13].

Pozostałe terapie zarejestrowane w leczeniu PBSz (hydroksymocznik, busulfan, interferon alfa) nie stanowią opcji terapeutycznej dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, ze względu na większą skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa stosowania imatynibu [14]. Preparaty nienależące do TKI obecnie stosowane są tylko sporadycznie, jako leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik) lub w wybranych grupach pacjentów (interferon u kobiet w ciąży) [14, 15]. Znaczne wydłużenie przeżycia

dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej sprawiło, że są one aktualnie opcją korzystniejszą nawet w porównaniu z allogenicznym HSCT (przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych), który wprawdzie (jako jedyna metoda) pozwala uzyskać całkowite wyleczenie, ale ze względu na wysokie ryzyko powikłań nie stanowi alternatywy u nowo zdiagnozowanych pacjentów. [4] Allogeniczny HSCT może być stosowany tylko u pacjentów opornych na TKI lub w bardziej zaawansowanych fazach choroby. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest konieczność znalezienia zgodnego dawcy. [15]

Charakterystykę interwencji opcjonalnych zamieszczono w APD [11].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną [1] dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych.

1.5.1. Porównanie terapii nilotynibem z terapią imatynibem

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego [1] wskazują, iż nilotynib w porównaniu z imatynibem wykazał większą skuteczność po 12, 24 i 36 miesiącach terapii w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odpowiedź cytogenetyczna:
 - po 12 miesiącach:
 - MCyR (RR = 1,09 CI_{95%}[1,01; 1,18]),
 - CCyR (RR = 1,23 CI_{95%}[1,11; 1,37]),
 - po 24 miesiącach:
 - CCyR (RR = 1,13 CI_{95%}[1,04; 1,22]),
- odpowiedź molekularna:
 - po 12 miesiącach:
 - MMR (RR = 1,98 CI_{95%}[1,53; 2,55]),
 - CMR (RR = 12,04 CI_{95%}[1,58; 92,00]),
 - po 24 miesiącach:
 - MMR (RR = 1,67 CI_{95%}[1,40; 2,00]),
- odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do fazy akceleracji / fazy kryzy blastycznej:
 - po 12 miesiącach RR = 0,18 CI_{95%}[0,04; 0,82],
 - po 24 miesiącach RR = 0,17 CI_{95%}[0,04; 0,74],
 - po 36 miesiącach RR = 0,17 CI_{95%}[0,04; 0,74],
- ryzyko wystąpienia zgonu z powodu PBSz po 36 miesiącach (RR = 0,36 CI_{95%}[0,13; 0,98]),

- odsetek pacjentów przerywających leczenie ogółem po 36 miesiącach (RR = 0,76 CI_{95%}[0,60; 0,96]).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla odsetków pacjentów kontynuujących leczenie, przerywających leczenie, utraconych z powodu działań niepożądanych oraz doświadczających niepowodzenia terapii po 12 i 24 miesiącach leczenia.

Stosowanie nilotynibu rzadziej niż leczenie imatynibem związane było z występowaniem anemii, trombocytopenii, neutropenii (w tym również w stopniu 3. lub 4.), obrzęków obwodowych, obrzęków oraz nudności i wymiotów, natomiast w grupie nilotynibu częściej odnotowywano dolegliwości skórne, bóle głowy, łysienie oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych.

Dodatkowo wyniki 7-letniego *follow-up* z badania IRIS (głównego badania porównującego efektywność kliniczną imatynibu i hydroksymocznika) [16] wskazują, iż poziom uzyskanej odpowiedzi MMR po 12 miesiącach leczenia jest czynnikiem prognostycznym dla przeżywalności wolnej od zdarzeń oraz przeżywalności wolnej od progresji choroby do faz AP/BC (wyższy poziom uzyskanej odpowiedzi MMR oznacza lepsze rokowanie).

Powyższe spostrzeżenia prowadzą do wniosku, iż przewaga nilotynibu nad imatynibem wykazana w analizie klinicznej dla 12-, 24- i 36-miesięcznego horyzontu czasowego będzie się utrzymywać w dłuższym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.2. Porównanie terapii nilotynibem z terapią dazatynibem

Wyniki analizy klinicznej [REDAKTOR] dla porównania pośredniego terapii nilotynibem z dazatynibem (przez wspólną grupę referencyjną – imatynib), stosowanymi w I linii PBSz, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia (odpowieź CCyR, MMR i CMR po 12 i 24 miesiącach, odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do fazy akceleracji / kryzy blastycznej, oraz odsetek osób zmarłych z powodów ogólnych).

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało istotną statystycznie przewagę nilotynibu nad dazatynibem pod względem występowania anemii, trombocytopenii, neutropenii (w tym również w stopniu 3. lub 4.), wysięku opłucnowego oraz biegunek, natomiast dazatynib rzadziej niż nilotynib powodował wysypki. Porównanie odnośnie nieprawidłowych oznaczeń biochemicznych w 3. lub 4. stopniu wykazało różnice na korzyść dazatynibu odnośnie występowania hipofosfatemii, podczas gdy w odniesieniu do pozostałych zdarzeń uzyskano nieistotne statystycznie różnice.

Podsumowując, nilotynib oraz dazatynib są lekami o porównywalnej skuteczności w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Nilotynib wydaje się być lekiem bezpieczniejszym w odniesieniu do hematologicznych działań niepożądanych. W konsekwencji dla porównania nilotynibu z dazatynibem przyjęto konserwatywne założenie o braku różnic w efektywności klinicznej terapii. Prowadzi to do konieczności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Wyznaczenie kosztów przy przyjęciu identycznej efektywności klinicznej porównywanych terapii pozwala na ocenę różnicy kosztów i wskazanie technologii bardziej opłacalnej.

2. METODYKA

2.1. Forma analizy

Analiza ekonomiczna składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego przeprowadzenie obliczeń w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2010.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

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 PLe będą pokrywać się z kryteriami włączenia i wykluczenia zapisanymi w aktualnie obowiązującym TPZ dla imatynibu.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania nilotynibu oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (terapeutyczny program zdrowotny, później program lekowy) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTM oceny technologii medycznych, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika. [12] W analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej. Wydaje się, że koszty społeczne należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem nie powinny mieć wpływu na wyniki analizy. Uwzględnienie perspektywy społecznej wymagałoby zaprojektowania badania kosztowego, co wykracza poza zakres niniejszej analizy.

2.4. Horyzont czasowy analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęta długość horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM, przedstawionymi w Zarządzeniu Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [12].

2.5. Pomiar efektów zdrowotnych

Na potrzeby niniejszej analizy skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w terapii I linii PBSz oceniono na podstawie publikacji włączonych do analizy klinicznej [REDACTED]. Szczegółowy opis wyników przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 1.5 oraz w dokumencie źródłowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6. Dawkowanie

Dawkowanie poszczególnych leków w analizie podstawowej przyjęto na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Przyjęty poziom dawkowania leków nie uwzględnia ewentualnej zmiany stosowanej dawki w wyniku wystąpienia toksyczności (zmniejszenie wielkości dawki) lub niezadowalających efektów terapeutycznych (ewentualne zwiększenie wielkości dawki - możliwe w przypadku imatynibu i dazatynibu), co stanowi ograniczenie analizy.

Wielkości dawek poszczególnych substancji, raportowane w badaniach odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej Wojciechowski 2012 [1], a w szczególności w publikacjach z badania ENESTnd (rzeczywisty poziom dawkowania nilotynibu i imatynibu) [18, 19] oraz publikacjach z badania DASISION (rzeczywisty poziom dawkowania dazatynibu) [13, 20], przedstawiono w formie mediany. Z matematycznego punktu widzenia mediana nie jest odpowiednim parametrem dla oszacowania poziomu rzeczywistego dawkowania, w szczególności jeśli wartość ta stanowić ma podstawę do wyznaczenia kosztu terapii. Poziom dawkowania w postaci mediany nie daje się w prawidłowy sposób przekształcić na rzeczywiste zużycie leku w przypadku silnej skośności rozkładu dawek rzeczywiście przyjmowanych przez pacjentów, a z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku raportowanych rzeczywiście przyjmowanych dawek nilotynibu (mediana 595 mg/dzień; rozrzut od 543 mg/dzień do 600 mg/dzień), imatynibu (mediana 400 mg/dzień; rozrzut od 389 mg/dzień do 400 mg/dzień) [19] oraz dazatynibu (mediana 99 mg/dzień; rozrzut od 21 mg/dzień do 136 mg/dzień) [20].

Pomimo powyżej przedstawionych ograniczeń, w celu zweryfikowania wpływu wielkości dawkowania na wyniki analizy, w jednokierunkowej analizie wrażliwości rozpatrzono warianty dawkowania przedstawione w badaniach włączonych do analizy klinicznej [19, 21, 22] po 12 miesiącach ich trwania (wariant B1) oraz po 24 miesiącach ich trwania (wariant B2). [13, 18, 21]

Tabela 1.
Dawkowanie porównywanych interwencji [mg/dobę]

Wariant analizy	Nilotynib	Imatynib	Dazatynib
Analiza podstawowa	600,0	400,0	100,0
Wariant B1	550,4 ^a	401,5 ^a	99,0
Wariant B2	593,0	400,0	99,5

a) Dane poufne podmiotu odpowiedzialnego.

2.7. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika bezpośrednie koszty różniące związane z finansowaniem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) – nilotynibem, imatynibem i dazatynibem. W konsekwencji w analizie ujęto jedynie koszty leków.

Zaznaczyć należy, iż analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wskazała, że w zakresie nieprawidłowości biochemicznych w stopniu 3. lub 4. zaobserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy nilotynibem a imatynibem na niekorzyść nilotynibu dla wzrostu poziomu glukozy i bilirubiny, dla ryzyka wystąpienia zaburzeń aktywności enzymów wątrobowych, trzustkowych, hiperbilirubinemii, hiperglikemii oraz zaburzeń funkcji wątroby. Stosowanie imatynibu wiąże się natomiast z podwyższeniem osoczkowego poziomu kreatyniny, fosfatazy alkalicznej oraz obniżeniem poziomu fosforu. [1] Powyższe zdarzenia nie są związane z realnym zwiększeniem kosztów po stronie NFZ, mogą ewentualnie wpływać jedynie na poziom dawki leku, stąd odpowiednie kategorie kosztowe zostały pominięte.

W przypadku porównania terapii nilotynibem z terapią dazatynibem, ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej interwencji, pozostałe koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich uwzględnienie nie ma wpływu na wnioski płynące z analizy. Zaznaczyć należy, iż analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wykazała (analogicznie jak to miało miejsce w przypadku porównania nilotynibu z imatynibem), iż jedyna różnica istotna statystycznie dotycząca występowania potencjalnie kosztochłonnego działania niepożądanego dotyczy neutropenii w stopniu 3-4 skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i wskazuje na przewagę nilotynibu. Niekorzystny wynik dla nilotynibu dotyczy szans wystąpienia hipofosfatemii w stopniu 3. lub 4. CTCAE (OR = 3,96, CI_{95%}[1,46; 10,74]), jednak ze względu na duże różnice w ryzyku w grupach referencyjnych (imatynib) uzyskany wynik jest obarczony znaczną niepewnością. Dodatkowo, jak zostało to już wspomniane powyżej, zdarzenie to nie jest związane z realnym zwiększeniem kosztów po stronie NFZ. Pominięcie kosztów leczenia działań niepożądanych jest więc zgodne z podejściem konserwatywnym.

Przyjęta metodyka oceny kosztów jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [12].

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono dane kosztowe uwzględnione w analizie.

Tabela 2.
Koszty inhibitorów kinazy tyrozynowej [Redacted]

Źródło/Kod substancji czynnej TPZ	Nazwa	Koszt NFZ / mg
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5.08.04.0000162	Imatynib p.o. – 1 mg	0,748 zł
5.08.04.0000228	Dazatynib p.o. – 1 mg	4,858 zł

Tabela 3.
Zestawienie wariantów analizy w zakresie wysokości kosztu 1 mg nilotynibu

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

2.8. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie. Dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą 0% dla kosztów (wariant A1).

[Redacted text]

[Redacted text] Dyskontowanie zostało przeprowadzone zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM. [12]

2.9. Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości w ramach niniejszego opracowania przyjęła postać jednokierunkowej, uwzględniając następujące warianty:

- 0% stopa dyskontowa dla kosztów (wariant A1),
- dawkowanie leków TKI:
 - dawkowanie z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczone po 12 miesiącach terapii (wariant B1), [19, 20]
 - dawkowanie z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczone po 24 miesiącach terapii (wariant B2), [13, 18]

[Redacted content]

3. WYNIKI

3.1. Wyniki analizy kosztów-efektywności – nilotynib vs imatynib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania nilotynibu z imatynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

3.1.1.1. Wyniki dotyczące kosztów terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.1.1.2. Wynik analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

3.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – nilotynib vs dazatynib

3.2.1.1. Wyniki dotyczące kosztów terapii

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

3.3.1. Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach opracowania przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. Zestawienie analizowanych wariantów jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zestawienie opisów poszczególnych jednokierunkowych analiz wrażliwości

Nazwa scenariusza	Opis wariantu
Roczna stopa dyskontowa	
Wariant A1	0% dla kosztów
Dawkowanie leków TKI	
Wariant B1	dawkowanie z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczone po 12 miesiącach terapii [19, 20]
Wariant B2	dawkowanie z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczone po 24 miesiącach terapii [13, 18]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z imatynibem

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości zamieszczone w tabelach poniżej wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów.

[Redacted text block]

Tabela 9.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z imatynibem [Redacted]

Wariant	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant A1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant B1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant B2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant C1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant D1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant D2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pogrubiono wyniki scenariuszy zmieniające wnioski z analizy.

Tabela 10.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z imatynibem [Redacted]

Scenariusz	Nilotynib	Imatynib	Różnica
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant A1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant B1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant B2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant C1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant D1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant D2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pogrubiono wyniki scenariuszy zmieniające wnioski z analizy.

3.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z dazatynibem

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości zamieszczone w tabelach poniżej wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów.

[Redacted text block]

Tabela 11.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z dazatynibem

Wariant	Nilotynib	Dazatynib	Różnica
Analiza podstawowa			
Wariant A1			
Wariant B1			
Wariant B2			
Wariant C1			
Wariant D1			
Wariant D2			

Pogrubiono wyniki scenariuszy znacznie różniących się od scenariusza podstawowego.

Tabela 12.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z dazatynibem

Wariant	Nilotynib	Dazatynib	Różnica
Analiza podstawowa			
Wariant A1			
Wariant B1			
Wariant B2			
Wariant C1			
Wariant D1			
Wariant D2			

Pogrubiono wyniki scenariuszy znacznie różniących się od scenariusza podstawowego.

4. PODSUMOWANIE

Porównanie nilotynibu z imatynibem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Porównanie nilotynibu z dazatynibem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

5. WNIOSKI

Finansowanie nilotynibu ze środków publicznych w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową zwiększy możliwości leczenia pacjentów. Terapia nilotynibem jest bardziej efektywna klinicznie od terapii imatynibem oraz charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną do terapii dazatynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. DYSKUSJA

W analizie przedstawiono wyniki porównania opłacalności nilotynibu z imatynibem i dazatynibem stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będących w fazie przewlekłej choroby. Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeglądem systematycznym badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. Wyniki porównania nilotynibu i imatynibu wskazują na przewagę nilotynibu w zakresie skuteczności oraz porównywalny profil bezpieczeństwa. Wyniki porównania nilotynibu i dazatynibu świadczą o braku różnic w ich skuteczności oraz bezpieczeństwie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. OGRANICZENIA

- Porównanie terapii nilotynibem z terapią imatynibem zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki jedynego odnalezionego w ramach analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego ENESTnd (Saglio 2010, Kantarjian 2011). W odnalezionej publikacji (Saglio 2010) przedstawiono okresowe wyniki uzyskane przez pacjentów, których mediana okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy, natomiast w publikacji Kantarjian 2011 przedstawiono wyniki po 24 miesiącach obserwacji. [1]
- 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 [1]).
- Poziom dawkowania poszczególnych preparatów został wyznaczony na potrzeby analizy na podstawie dawkowania zgodnego z ChPL. Wskazania rejestracyjne zaakceptowane przez FDA oraz EMA umożliwiają zmianę dawki w zależności od uzyskiwanych efektów zdrowotnych, występujących działań niepożądanych oraz ew. oporności lub braku tolerancji na podawane leki. W konsekwencji dawkowanie leków w realnym zastosowaniu może ulegać znacznym zmianom.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. BIBLIOGRAFIA

- [REDACTED]
2. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa - Nr 10/2012/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (28.2.2012).
 3. Hellman A. Zespoły mieloproliferacyjne Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
 4. Narodowy Fundusz Zdrowia. Terapeutyczny Program Zdrowotny 2010, NFZ - Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3_Leczenie%20przewlek%20B3ej%20bia%20B3aczki%20szpikowej.pdf.
 5. Hellman A. Rozpoznawanie i możliwości leczenia zespołów mieloproliferacyjnych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(12):756–760.
 6. Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Zespoły mieloproliferacyjne Wiesław, Wiktor Jędrzejczak (red). *Nowotwory układu krwiotwórczego i limfoidalnego*.
 7. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Tasigna (nilotynib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
 8. European Commission approves Novartis drug Tasigna® for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1475451.shtml> (27.12.2010).
 9. Novartis International AG. Novartis drug Tasigna approved in Switzerland after fast-track review for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ CML.
 10. FDA. Prescribing information - nilotynib. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s0051bl.pdf.
- [REDACTED]
12. Zarządzenie Nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (4.1.2010).
 13. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011;
 14. Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(2):225–232.
- [REDACTED]
16. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;
 17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków pożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/\\$file/3491_u.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/$file/3491_u.pdf).
 18. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib 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. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(9):841–851.
 19. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2251–2259.
 20. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2260–2270.
- [REDACTED]
22. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18):4136–4147.

9. SPIS TABEL

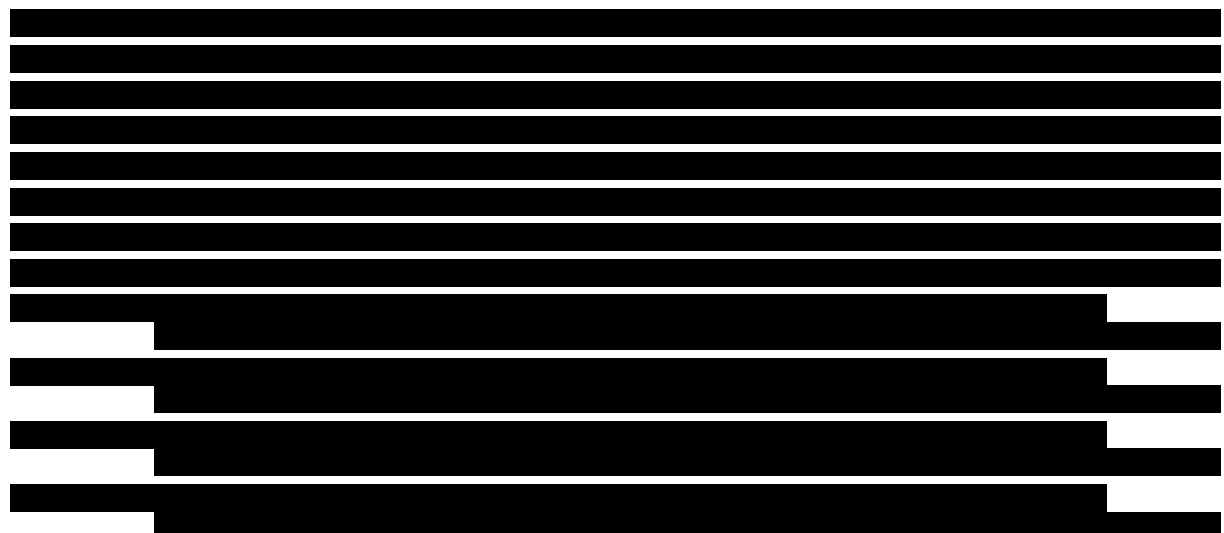


Tabela 13.	Zestawienie wyników rozkładu pacjentów w 12 miesiącach z badania ENESTnd (Saglio 2010 [19]).....	40
Tabela 14.	Zestawienie wyników odpowiedzi na terapię po 12 miesiącach na podstawie wyników badania ENESTnd (Saglio 2010 [19]).....	41
Tabela 15.	Zestawienie sformatowanych wyników z badania ENESTnd (Saglio 2010 [19]) stanowiących podstawę do wyznaczenia rozkładu pacjentów po 12 miesiącach terapii.....	42
Tabela 16.	Zestawienie wyników rozkładu pacjentów po 24 miesiącach na podstawie wyników badania ENESTnd (Kantarjian 2011) [18].....	43
Tabela 17.	Zestawienie wyników rozkładu pacjentów oraz poziomu odpowiedzi na terapię po 24 miesiącach na podstawie wyników badania ENESTnd (Kantarjian 2011) [18].....	43
Tabela 18.	Odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń w 7 roku badania IRIS z podziałem na kategorie poziomu odpowiedzi na terapię po 12 miesiącach jej trwania [16].....	45
Tabela 19.	Zestawienie parametrów estymowanych krzywych log logistycznych dla EFS, skategoryzowane ze względu na poziom uzyskanej odpowiedzi po 12 miesiącach terapii w badaniu IRIS.....	46
Tabela 20.	Zestawienie parametrów estymowanych krzywych Gomperta dla EFS, skategoryzowane ze względu na poziom uzyskanej odpowiedzi po 12 miesiącach terapii w badaniu IRIS.....	46
Tabela 21.	Zestawienie współczynnika C estymowanych krzywych Gomperta dla EFS (zmodyfikowanych o śmiertelność niezwiązaną z PBSz), skategoryzowane ze względu na poziom uzyskanej odpowiedzi po 12 miesiącach terapii w badaniu IRIS.....	46

10. ANEKS

10.1. Oszacowanie czasu trwania terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.1.1. Przebieg terapii [REDACTED]

Pierwsza część została opracowana w celu oceny krzywej kontynuacji terapii w okresie obejmującym pierwsze [REDACTED] od momentu jej rozpoczęcia (dla każdej z opcjonalnych substancji). Kalkulacja została oparta na odnalezionym badaniu RCT, porównującym nilotynib i imatynib stosowane w I linii leczenia u pacjentów w fazie przewlekłej PBSz– badania ENESTnd (Saglio 2010) [19].

Niezależnie rozważono dwie subpopulacje pacjentów przedstawionych w publikacji badania ENESTnd (Saglio 2010) [19]:

[REDACTED]

Subpopulacja pacjentów poddawanych terapii ██████████ od jej rozpoczęcia

W subpopulacji pacjentów, którzy ██████████ nadal poddawani byli terapii, rozważono poziom uzyskanej przez nich odpowiedzi molekularnej. Wyznaczone kategorie przyjęły następującą postać (w oparciu o International Scale (IS) [14]):

- stan większej odpowiedzi molekularnej (MMR),
- stan całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), ale brak uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (MMR),
- stan większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), ale brak uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR),
- stan braku uzyskania większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Odsetki osób uzyskujących poszczególne typy odpowiedzi otrzymano z uwzględnieniem jedynie tych pacjentów, u których odpowiednia ocena odpowiedzi została przeprowadzona.

Subpopulacja pacjentów, u których przerwano terapię ██████████ od rozpoczęcia terapii

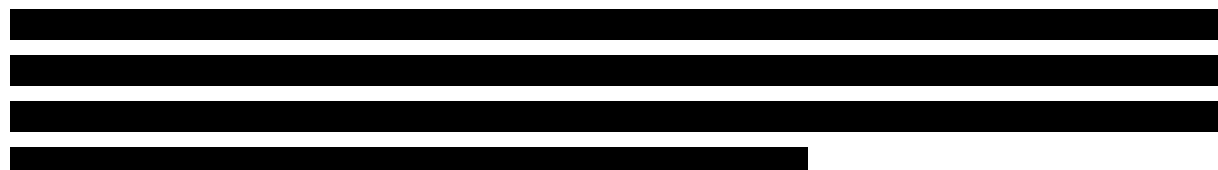
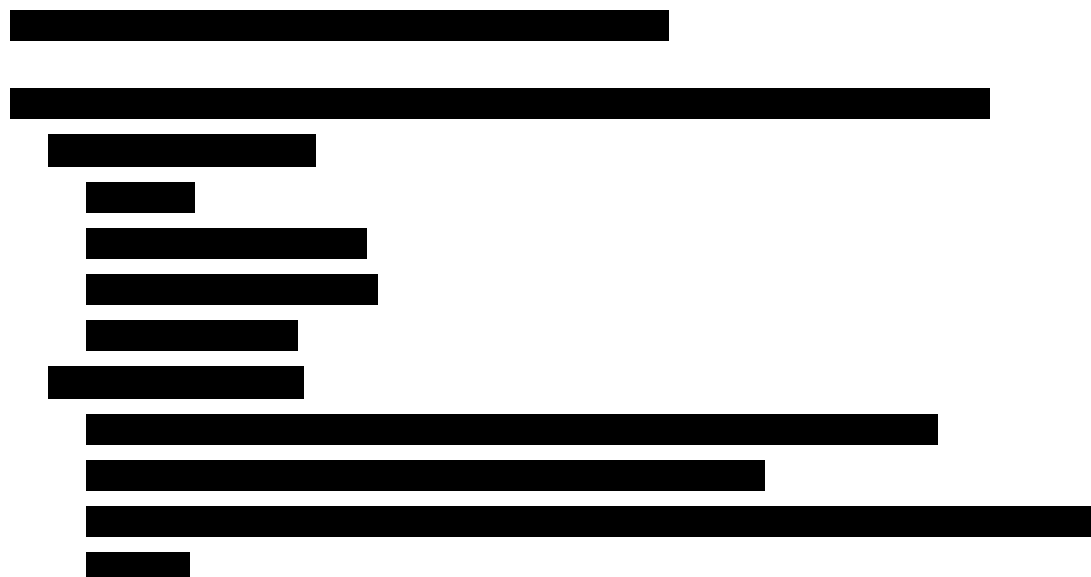
W badaniu przedstawionym w publikacji Saglio 2010 [19] dla subpopulacji pacjentów, u których przerwano terapię ██████████ od rozpoczęcia terapii, rozważano szereg powodów jej przerwania. W oparciu o nie zdefiniowano grupy:

- działania niepożądane, nieprawidłowe wyniki badań,
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,
- progresja choroby (zdefiniowana jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),
- zgon,
- inne (pacjent nie wymaga dalszej terapii (pacjent poddany został przeszczepowi szpiku), utrata z badania, naruszenie protokołu badania, wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu).

W codziennej praktyce pacjenci zakwalifikowani w badaniu do grupy *inne* nie przerwaliby terapii lekiem TKI (poza kategorią *pacjent nie wymaga dalszej terapii* obejmującą pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku). Na potrzeby kalkulacji grupa ta została pominięta w obliczeniach.

Analogicznie w kalkulacji nie uwzględniono grupy pacjentów *pacjent nie wymaga dalszej terapii* obejmującej w badaniu jednego pacjenta, który został poddany transplantacji. Postępowanie takie podyktowane jest przyjętym na potrzeby analizy założeniem o braku możliwości przerwania prowadzonej terapii TKI u pacjentów z powodu transplantacji (jedynie pacjenci z niepowodzeniem terapii TKI mogą przejść zabieg transplantacji). Założenie jest konsekwencją wyników uzyskanych z badań oceniających nilotynib i dazatynib, w których zaobserwowano tylko jeden przypadek przerwania terapii z powodu transplantacji na ok. 1400 pacjentów objętych badaniami. Jednocześnie u pacjentów w fazie przewlekłej transplantacja przeprowadzana jest nie z powodów związanych z jej efektywnością (jako terapią opcjonalną), a raczej w związku z ew. dostępnością dawcy. [14, 15, 19, 28] W opinii eksperta zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczenia PBSz transplantacja zalecana jest

jako opcja terapeutyczna w fazie przewlekłej choroby jedynie wśród pacjentów młodych, natomiast polskie dane epidemiologiczne wskazują, że średni wiek nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz w Polsce wynosi około 50 lat. [14, 15, 29]



Druga część obliczeń została opracowana w celu oceny krzywej kontynuacji terapii w okresie obejmującym okres [redacted] terapii (dla każdej z opcjonalnych substancji). Kalkulacja przeprowadzono na podstawie publikacji, w której przedstawiono uaktualnione wyniki po minimum 24-miesięcznej obserwacji z badania ENESTnd (Kantarjian 2011) [18].

Kalkulacja została przeprowadzona analogicznie jak w ramach kalkulacji dla pierwszego okresu ([redacted]).

W konsekwencji, po [redacted] terapii uzyskano odpowiedni rozkład populacji chorych na kategorie:



[REDACTED]
[REDACTED]

Odpowiednie tempo porzucania terapii [REDACTED] jej trwania przyjęto na stałym poziomie, tak by na koniec [REDACTED] uzyskać rozkład populacji w ramach rozważanych kategorii odpowiadający odsetkom uzyskanym z badania Kantarjian 2011 [18]. Szczegóły obliczeń można odnaleźć w rozdziale 10.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wymieniona publikacja dotycząca badania IRIS prezentuje wyniki uzyskiwane podczas 7 lat jego trwania, z podziałem ze względu na poziom uzyskanej odpowiedzi na terapię po 12 miesiącach przez poszczególne subpopulacje pacjentów (kategorie wyznaczone poprzez poziom uzyskanego transkryptu BCR-ABL). Wyniki badania Hughes 2010 wskazują na silną korelację pomiędzy poziomem osiągniętej odpowiedzi molekularnej a czasem do wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako utrata wcześniej uzyskanej całkowitej odpowiedzi hematologicznej, utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi cytogenetycznej większej, progresja, zgon z dowolnego powodu oraz wzrost liczby białych krwinek pomimo kontynuowania terapii. W celu określenia przebiegu krzywych kontynuacji poszczególnych terapii w okresie pomiędzy 24. a 36. miesiącem symulowanego okresu wykorzystano krzywe EFS (*Event Free Survival*) obejmujących okres 7 lat terapii, a wygenerowanych dla poszczególnych poziomów odpowiedzi molekularnej zdefiniowanych w skali IS, uzyskanych na koniec 12. miesiąca terapii TKI. [REDACTED]

[REDACTED]

Jednocześnie na potrzeby niniejszej analizy założono, że w okresie po [REDACTED] [REDACTED] pacjenci poddawani terapii przerywają ją jedynie z powodu nawrotu choroby, w przeciwieństwie do okresu od początku terapii [REDACTED] [REDACTED], w którym możliwe jest przerwanie terapii również z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Powyższe założenie jest konsekwencją wyników badań dotyczących nilotynibu i imatynibu, wskazujących, iż hematologiczne działania niepożądane występują głównie w początkowym okresie podawania leku. [19, 28] W przypadku, gdy się nie ujawnią, zazwyczaj oznacza to dobrą tolerancję terapii również w późniejszym okresie (w zakresie parametrów hematologicznych).

Szczegóły wyznaczonych parametrów krzywych można odnaleźć w rozdziale 10.2.3.

10.2. Dane związane z oceną czasu trwania terapii

10.2.1. Rozkład populacji w okresie [REDACTED]

Wyniki badania ENESTnd (Saglio 2010 [19]) zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu do zdefiniowania rozkładu symulowanej populacji [REDACTED]. Szczegółowe dane z tego badania, dotyczące rozkładu pacjentów oraz wyników uzyskanych poziomów transkryptu BCR-ABL u pacjentów, którzy nie przegrali terapii można, odnaleźć w tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14).

Tabela 13.
Zestawienie wyników rozkładu pacjentów [REDACTED] z badania ENESTnd (Saglio 2010 [19])

Kategoria	Nilotynib 300 mg BID N = 282 n (%)	Imatynib 400 mg QD N = 283 n (%)
Pacjenci poddani randomizacji	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci poddani randomizacji, ale nieleczeni	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci nadal uczestniczący w badaniu	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci kontynuujący terapię	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, którzy przegrali terapię z powodu:	[REDACTED]	[REDACTED]
nietolerancji terapii ^a	[REDACTED]	[REDACTED]
oporności na terapię ^b	[REDACTED]	[REDACTED]
progresji choroby ^c	[REDACTED]	[REDACTED]
zgonu	[REDACTED]	[REDACTED]
inne ^d	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Adverse event(s) / Abnormal laboratory value(s) / Abnormal test procedure result(s)*.

b) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Suboptimal response or treatment failure*.

c) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Defined as progression to AP/BC, as per investigator's judgment*.

d) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Subject condition no longer require study drug / Lost to follow up / Protocol deviation / Subject withdrew*.

Wstępna analiza danych uzyskanych z badania wskazuje, iż u części pacjentów uczestniczących w badaniu ENESTnd nie określono poziomu transkryptu BCR-ABL. Autorzy publikacji podają za przyczyny niewykonania pomiaru: bądź to przerwanie udziału w badaniu w konsekwencji naruszenia jego protokołu, wycofanie zgody lub przeprowadzanie transplantacji, bądź też niestawienie się na pomiar. U części pacjentów badanie to miało nastąpić w terminie późniejszym niż czas opracowania omawianej publikacji, będącej raportem okresowym z prowadzonego badania.

Jednocześnie analiza uzyskanych danych wskazuje na istnienie niewielkiej różnicy pomiędzy liczbą pacjentów, którzy poddali się pomiarowi poziomu transkryptu BCR-ABL (242 w grupie nilotynibu i 235 w grupie imatynibu), oraz liczbą pacjentów kontynuujących terapię (236 w grupie nilotynibu, 224 w grupie imatynibu). Pomiar poziomów uzyskanych transkryptów BCR-ABL wykonano przede wszystkim w populacji pacjentów, którzy nie przegrali terapii [REDACTED] jej trwania (ograniczona ilość danych o poziomie BCR-ABL dla populacji pacjentów, którzy przegrali terapię w tym okresie).

Konsekwencją powyższej obserwacji jest przyjęcie założenia, iż rozkład uzyskanych wyników poziomów transkryptów BCR-ABL odpowiada pacjentom kontynuującym terapię. Niewielka niezgodność pomiędzy odpowiednimi liczbami jest ograniczeniem o małym wpływie na uzyskiwane wyniki.

Kolejną ważną obserwacją z punktu widzenia wykorzystania danych z badania ENESTnd jest postać raportowanych w publikacji wyników uzyskiwanych dla subpopulacji pacjentów o odpowiedzi molekularnej (wyrażonej w poziomie transkryptu BCR-ABL) powyżej 10% w postaci zagregowanej (zob. Tabela 14). Warto zauważyć, że część pacjentów z powyżej przedstawionej subpopulacji mogła uzyskać odpowiedź cytogenetyczną na poziomie powyżej 35% (oznaczającej brak suboptymalnej odpowiedzi na terapię (mniej niż PCyR)).

W konsekwencji na potrzeby niniejszej analizy przyjęto jedno z dwóch możliwych w tych warunkach założeń, iż wszyscy pacjenci o poziomie transkryptu BCR-ABL powyżej 10% (3 pacjentów w grupie nilotynibu i 16 w grupie imatynibu) uzyskali suboptymalną odpowiedź cytogenetyczną po 12 miesiącach terapii i przegrali terapię (alternatywnym założeniem byłoby przyjęcie, że jedynie pacjentów z wynikiem powyżej 35% można uznać za pacjentów z niepowodzeniem leczenia).

Powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym w stosunku do terapii nilotynibem (jej ew. wpływ na wyniki jest negatywny dla terapii nilotynibem), czyli prawdopodobnie prowadzi do niedoszacowania odpowiedzi na nilotynib. Przyjęcie, iż większa liczba pacjentów z niskim poziomem odpowiedzi na terapię [redacted] nadal pozostaje na terapii imatynibem, skutkowałoby pogorszeniem wyników dla terapii imatynibem bardziej niż zaprzestanie jej stosowania od razu.

Tabela 14. Zestawienie wyników odpowiedzi na terapię [redacted] na podstawie wyników badania ENESTnd (Saglio 2010 [19])

Kategoria	Nilotynib 300 mg BID	Imatynib 400 mg QD
	[redacted]	[redacted]
Pacjenci poddani randomizacji	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których przeprowadzono badanie BCR-ABL (%)	[redacted]	[redacted]
MMR ($\leq 0,1\%$) ^a	[redacted]	[redacted]
$\leq 0,0032\%$	[redacted]	[redacted]
$> 0,0032\% - \leq 0,01\%$	[redacted]	[redacted]
$> 0,01\% - \leq 0,1\%$	[redacted]	[redacted]
CCyR, ale brak MMR ($> 0,1\% - \leq 1,0\%$) ^a	[redacted]	[redacted]
MCyR, ale brak CCyR ($> 1,0 - \leq 10\%$) ^a	[redacted]	[redacted]
Stan gorszy niż MCyR ($> 10\%$) ^a	[redacted]	[redacted]
Nietypowy transkrypt	[redacted]	[redacted]

Kategoria	Nilotynib 300 mg BID	Imatynib 400 mg QD
Pacjenci leczeni lub u których przerwano terapię z powodu progresji choroby/zgonu lub innych powodów		

a) Wynik badania PCR.

W szczególności, uwzględniając uzyskane z badania ENESTnd dane, obserwacje i poczynione założenia na potrzeby analizy, uzyskano następujące zestawienie rozkładu pacjentów i uzyskiwanych przez nich poziomów odpowiedzi (Tabela 15).

Tabela 15.
Zestawienie sformatowanych wyników z badania ENESTnd (Saglio 2010 [19]) stanowiących podstawę do wyznaczenia rozkładu pacjentów po [REDACTED]

Kategoria	Nilotynib 300 mg BID		Imatynib 400 mg QD	
	n	(%)	n	(%)
Pacjenci, którzy przerwali terapię z powodu:				
nietolerancji terapii ^a				
oporności na terapię ^b				
progresję choroby ^c				
zgonu				
BCR-ABL ratio (%)				
MMR ($\leq 0,1\%$)				
CCyR, ale brak MMR ($>0,1\% - \leq 1,0\%$)				
MCyR, ale brak CCyR ($>1,0 - \leq 10\%$)				
Suma				

a) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Adverse event(s) / Abnormal laboratory value(s) / Abnormal test procedure result(s)*.

b) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Suboptimal response or treatment failure*.

c) Obejmuje kategorie z badania Saglio 2010: *Defined as progression to AP/BC, as per investigator's judgment*.

[REDACTED] Rozkład populacji w okresie [REDACTED]

Wyniki badania ENESTnd (Kantarjian 2011) zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu do zdefiniowania rozkładu symulowanej populacji [REDACTED]. Szczegółowe dane z tego badania, dotyczące rozkładu pacjentów oraz wyników uzyskanych poziomów transkryptu BCR-ABL u pacjentów, którzy nie przerwali terapii, można odnaleźć w tabelach poniżej (Tabela 16, Tabela 17). [18]

Tabela 16.
Zestawienie wyników rozkładu pacjentów po [REDACTED] na podstawie wyników badania ENESTnd (Kantarjian 2011) [18]

Kategoria	Nilotynib 300 mg BID	Imatynib 400 mg QD
	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci kontynuujący terapię (<i>core study</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, którzy przegrali terapię:	[REDACTED]	[REDACTED]
Nietolerancja terapii	[REDACTED]	[REDACTED]
Oporności na terapię	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17.
Zestawienie wyników rozkładu pacjentów oraz poziomu odpowiedzi na terapię [REDACTED] na podstawie wyników badania ENESTnd (Kantarjian 2011) [18]

Kategoria	Nilotynib 300 mg BID		Imatynib 400 mg QD	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci kontynuujący terapię (<i>core study</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, którzy przegrali terapię:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
nietolerancji terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
oporności na terapię	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
zgonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci uwzględnieni w analizie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BCR-ABL ratio (%)				
MMR (≤0.1%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CCyR, ale brak MMR (>0,1% – ≤1,0%) [*]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MCyR, ale brak CCyR (>1,0 – ≤10%) [*]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza wyników uzyskanych z badania ENESTnd, przedstawionych w ramach publikacji Kantarjian 2011, oparta została założeniach analogicznych do tych, jakie zostały wykorzystane podczas analizy danych z okresowego raportu z tego badania, tj. publikacji Saglio 2010 (szczegóły w rozdziale 10.2.1). [18, 19] W szczególności założono:

- iż osoby, dla których określono poziom transkryptu BCR-ABL stanowią reprezentacyjną próbkę dla osób kontynuujących terapię,

- w codziennej praktyce pacjenci zakwalifikowani w badaniu do grupy „inne” nie przerwaliby terapii lekiem TKI (w szczególności nie uwzględniono tej subpopulacji w obliczeniach).

Dodatkowo, z powodu braku podania precyzyjnych wyników dotyczących uzyskanych przez pacjentów [REDAKTED] poziomów transkryptu BCR-ABL, założono, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na poziomie MCyR można wyznaczyć na podstawie odsetka osób, którzy nie uzyskali odpowiedzi na poziomie co najmniej CCyR [REDAKTED] trwania terapii.

Założenie to jest założeniem konserwatywnym. W codziennej praktyce, zgodnie z zapisami TPZ dotyczącego leczenia PBSz, u takich pacjentów powinno zostać stwierdzone niepowodzenie leczenia, a w konsekwencji przełączenie ich na alternatywną terapię. W szczególności uwzględnienie tej subpopulacji w kalkulacji prowadzi do zawyżenia kosztów prowadzenia terapii. [REDAKTED]

Szczegółowe zestawienie wyników badania ENESTnd [REDAKTED] wykorzystanych w ramach analizy zostało zaprezentowane w tabeli powyżej (Tabela 17).

10.2.3. Kontynuacja terapii TKI w okresie [REDAKTED]

Ocena efektywności stosowania porównywanych terapii w dłuższym horyzoncie czasowym została oparta na wynikach z badania IRIS, przedstawionego w publikacji Hughes 2010 [16]. W publikacji przedstawione zostały wyniki *follow-up* badania oceniającego skuteczności imatynibu po 7 latach od jego rozpoczęcia. W szczególności, co zostało przedstawione w tabeli poniżej, autorzy publikacji zamieścili w niej wyniki wskazujące na związek pomiędzy poziomem uzyskanej odpowiedzi na terapię TKI (imatynibu) po 12 miesiącach leczenia a odsetkiem pacjentów wolnych od zdarzeń po 7 latach obserwacji.

W celu wyznaczenia przeżywalności wolnej od zdarzeń (EFS), zdarzenia zdefiniowano jako:

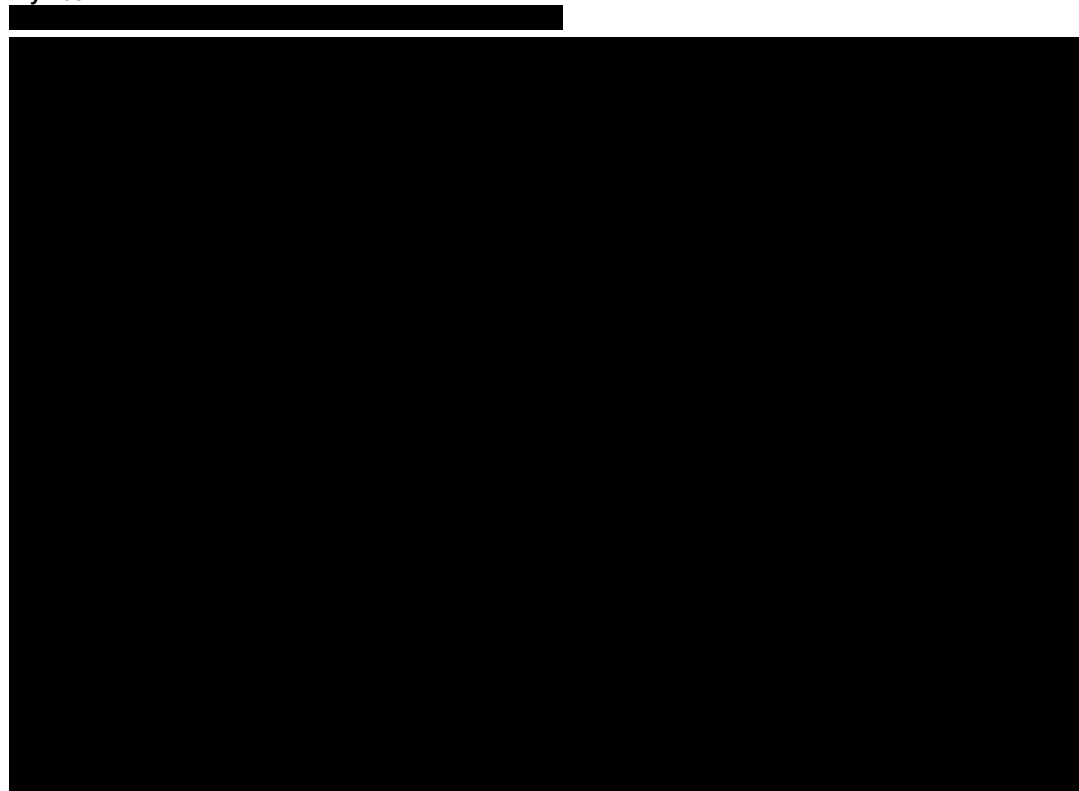
- utratę całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR),
- utratę większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR),
- progresję choroby do stanu akceleracji lub kryzy blastycznej,
- zgon w trakcie badania,
- wzrost liczby białych krwinek (WBC) pomimo kontynuowania terapii, niezależnie od nieuzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR).

Tabela 18.
Odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń w 7 roku badania IRIS z podziałem na kategorie poziomu odpowiedzi na terapię [redacted] jej trwania [16]

Wynik BCR-ABL (%)	Odsetek pacjentów wolnych od objawów w 7. roku terapii
≤0,1%	[redacted]
>0,1% – ≤1%	[redacted]
>1% – ≤10%	[redacted]

Dodatkowo w publikacji Hughes 2010 [16] przedstawiono odpowiednie krzywe przeżywalności wolnej od zdarzeń w zależności od poziomu uzyskanej odpowiedzi na koniec 12 miesiąca terapii imatynibem, przedstawione na wykresie poniżej (Wykres 1).

Wykres 1.



Na potrzeby analizy odczytano wartości powyżej przedstawionych krzywych i przeprowadzono dopasowanie do nich parametrycznych modeli przeżywalności (Gompertz-a, Log Logistycznego, Weibull-a i wykładniczego) dla poszczególnych subpopulacji, wyznaczonych poprzez poziom uzyskanej po 12 miesiącach przez pacjentów odpowiedzi na terapię imatynibem.

Wyznaczono w ten sposób parametry odpowiednich modeli przeżywalności, pozwalających na przybliżone oszacowanie odsetka pacjentów wolnych od zdarzeń (EFS) zarówno w okresie pomiędzy 1. a końcem 7. roku terapii, jak i ew. ekstrapolację tych wyników na okres po 7 roku terapii.

Najlepsze wyniki dopasowania do przedstawionych w publikacji Hughes 2010 krzywych uzyskano za pomocą modelu Gomperta i taki został uwzględniony w dalszych obliczeniach. Kolejnym modelem o najlepszym dopasowaniu był model Log Logistyczny. [16]

Równania wyznaczające funkcję przeżywalności dla poszczególnych modeli przedstawiają poniższe wzory.

$$\text{Gompertz } S(t) = e^{\frac{\alpha}{\beta} \times (1 - e^{\beta t})} \quad \Bigg| \quad \text{Log Logistic } S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta}$$

gdzie t oznacza czas wyrażony w miesiącach od rozpoczęcia terapii, natomiast α i β , będące parametrami modelu, przyjmują wartości przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21):

Tabela 19.

Tabela 20.

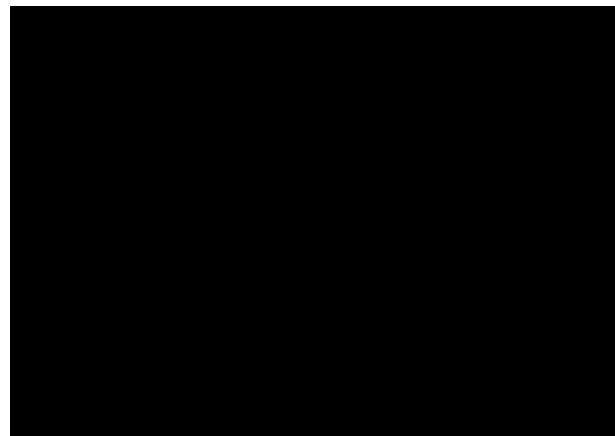
Tabela 21.

	Poziom odpowiedzi	Współczynnik C

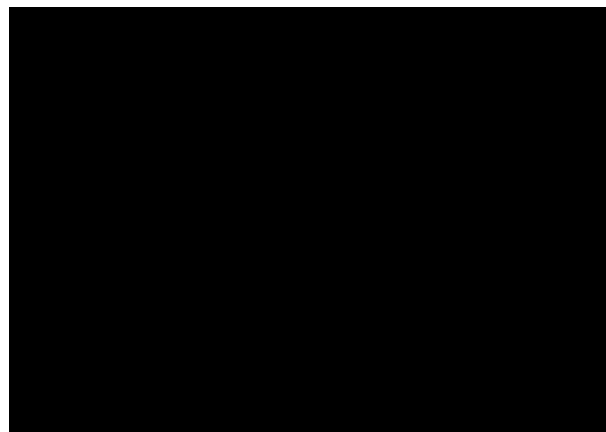
Wykres 2.

[Redacted text]

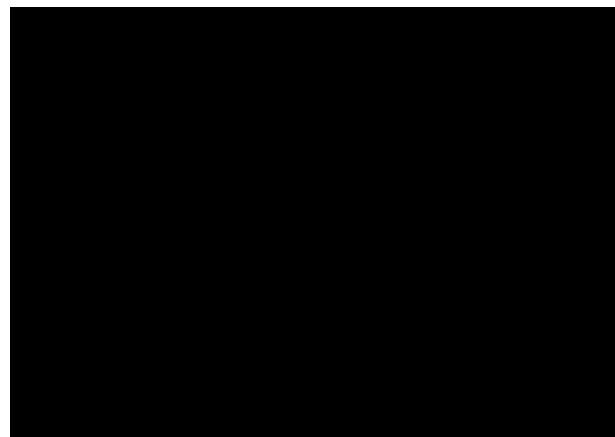
A.1



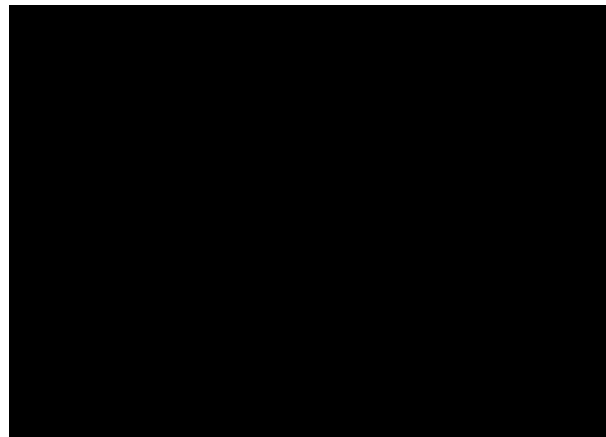
A.2



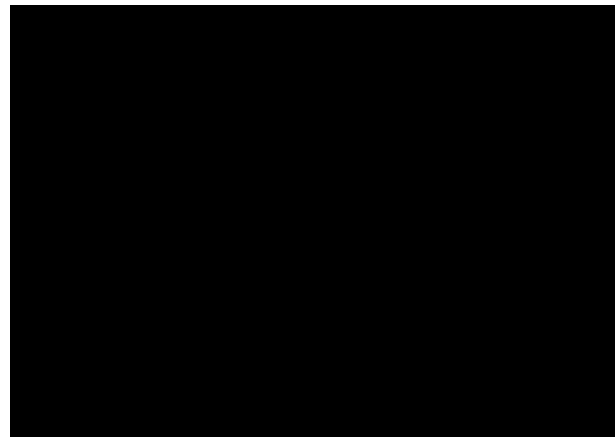
B.1



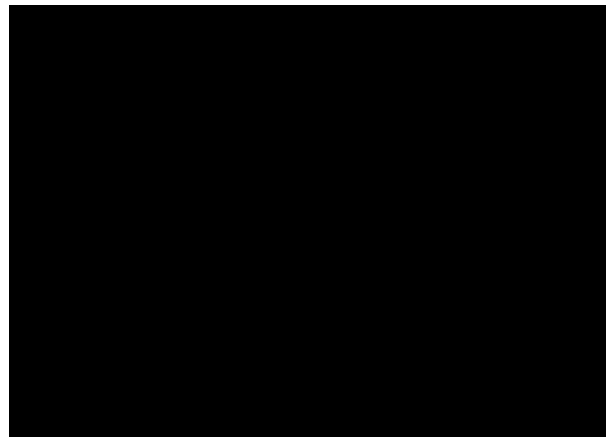
B.2



C.1



C.2



[Redacted text]

10.2.4. Śmiertelność

W badaniu Hughes 2010 [16] przedstawiono wyniki dotyczące śmiertelności w populacji pacjentów z PBSz. W celu oszacowania podwyższenia śmiertelności związanej z PBSz w warunkach polskich, na podstawie wyników badania oraz danych demograficznych USA [30] wyznaczono wzrost śmiertelności spowodowany PBSz. Dane te zastosowano do danych demograficznych z Polski (uzyskanych z tablic trwania życia prezentowanych przez Główny Urząd Statystyczny) w celu oszacowania śmiertelności w populacji docelowej.

W pliku obliczeniowym analizy przedstawiono uzyskane w wyniku wyżej opisanych obliczeń tablice trwania życia dla polskiej populacji pacjentów z PBSz.