



Rekomendacja nr 62/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 10 września 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Tasigna (nilotinib) kapsułka twarda 150 mg,
kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego:
"Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)"

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotinib) kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)".

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotinib) kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)". Zgodnie z dostępnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych, nilotinib, substancja czynna produktu leczniczego Tasigna stosowana w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest istotnie skuteczniejszą terapią w porównaniu do imatynibu w zakresie większej odpowiedzi molekularnej (MMR), całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR⁴, CMR^{4,5}), większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCgR), całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR) oraz w zapobieganiu progresji do faz zaawansowanej choroby (AP/BP).

Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotinib) 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)”, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia. Proponowane przez wnioskodawcę zmiany w zapisie obecnie obowiązującego programu lekowego poszerzą możliwości terapeutyczne pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (dotychczas w I linii stosowany był tylko imatynib).

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu [REDACTED]

[REDACTED] Produkt leczniczy Tasigna (nilotinib), kapsułka 200 mg kod EAN 5909990073535, znajduje się w grupie limitowej 1072.0, Nilotinib i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)" po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia imatynibem/dazatynibem.

Preparat Tasigna (nilotinib) był już przedmiotem prac Agencji (Uchwała nr (53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.) i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w brzmieniu: „RK rekomenduje finansowanie nilotinibu (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”. W wnioskowanym wskazaniu preparat Tasigna nie był przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML), PBSz to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML jest chorobą nabytą. Jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Cechą charakterystyczną w przebiegu CML jest występowanie tzw. chromosomu Philadelphia, który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 na skutek czego dochodzi do połączenia genów BCR i ABL oraz powstania zmutowanego genu BCR/ABL, którego produktem transkrypcji 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.

W obrazie klinicznym CML można zaobserwować objawy związane z dużą leukocytozą >200 000-300 000/ μ l (u ponad 10 % chorych), utratą masy ciała związaną z przyśpieszonym metabolizmem, leukostazą, czyli zaburzeniem przepływu krwi w mikrokrążeniu związanym z dużą liczbą leukocytów, powiększeniem śledziony i wątroby (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania), bólem w lewym podżebrzu, uczuciem pełności w jamie brzusznej spowodowanym powiększeniem śledziony (późny objaw).

CML stanowi około 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. Według większości ekspertów klinicznych w Polsce w ciągu roku rozpoznaje się około 350 przypadków nowych zachorowań na CML. 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. 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 α (IFN- α) i hydroksymocznik (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób). 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%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nilotynib, substancja czynna preparatu leczniczego Tasigna, jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej Abl onkoproteiny Bcr Abl, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia, wykazując wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP. W związku z 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. Nilotinib posiada status leku sierocego nadany przez Komisję Europejską 3 grudnia 2007 r. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym

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

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stosuje się głównie imatynib (aktualnie najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w I linii PBSz) zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej.

Eksperti i wytyczne praktyki klinicznej wskazują również jako komparator dla nilotynibu hydroksykarbamid i dazatynib, który podobnie jak nilotynib, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji, zarejestrowanym przez EMA i FDA do stosowania w I linii PBSz.

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

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych (randomizowane badania kliniczne, RCT) oceniających 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, w ramach zasadniczej analizy przeprowadzono 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.

Wyniki porównania bezpośredniego nilotynibu z imatynibem.

Odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny większej odpowiedzi molekularnej (MMR w punktach czasowych 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).

Ponadto nilotynib znamienne statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi molekularnej, tj. CMR⁴ oraz CMR^{4,5} oznaczanych w 12 miesiącu obserwacji, jak również odpowiedzi skumulowanej: CMR⁴ i CMR^{4,5} mierzonych po 12, 24 i 36 miesiącach, a także 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 miesiącach leczenia oraz przeżycia wolnego od zdarzeń i czasu przeżycia wolnego od progresji po 24 i 36 miesiącach 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

białączką szpikową odnotowano różnicę znamioną statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem po 36 miesiącach obserwacji, dla pozostałych okresów obserwacji (18 i 24 miesiące) nie stwierdzono różnic znamionych 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 znamionych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR skumulowanej po 12 i 24 mies., CMR⁴ 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 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 znamionych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR, CMR⁴ oraz CMR^{4,5} na końcu okresu obserwacji po 12 miesiąca leczenia.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) najczęstszymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi są wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. rzadziej obserwowano ($<10\%$ i $\geq 5\%$), ból w nadbrzuszu, łysienie, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha, obrzęki obwodowe, niestrawność i bóle kończyn, 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 Tassigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 2,5% tych pacjentów. 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%.

Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu występowało: przerwanie leczenia ogółem po 36 mies. obserwacji. 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 i nudności po 14 i 25 mies.; obrzęk twarzy po 18,5 i 25 miesiącach, oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 14 i 25 mies. obserwacji.

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 znamionych 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 takich jak trombocytopenii, bóli mięśniowych, wysięku opłucnowego, łysienia i zmęczenia, wysięku osierdziowego a także zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 tj: anemii i trombocytopenii.

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.

Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem

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.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania, zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4 (bóli mięśniowych) oraz podwyższonego poziomu ALT i AST.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji nie wnosi uwag do proponowanego programu lekowego za wyjątkiem usunięcia zapisu umieszczonego w punkcie 9 modułu 4.1.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była [REDAKTOWANE]

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano [REDAKTOWANE]

Zakładany sposób finansowania nilotynibu oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy) nie wymaga współpłacenia pacjentów za terapie. Z tego względu, przy analizie minimalizacji kosztów wyniki dla perspektywy NFZ stanowią jednocześnie wyniki dla poszerzonej perspektywy płatnika. [REDAKTOWANE]

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

W analizie uwzględniono formalną cenę urzędową nilotynibu wraz z propozycją porozumienia cenowego z analizy wpływu na budżet.

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 [REDAKTOWANE]

W przypadku porównania nilotynibu [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W 3-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez [REDAKTOWANE]

oszacowany w modelu koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy stosowania nilotynibu

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

Nie dotyczy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w latach 2013–2015 w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w programie lekowym

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 oraz 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

Odpowiednie sumaryczne

wydatki płatnika za okres od 2013 do 2015 roku

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne, dotyczące zastosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Polskie wytyczne z 2011 powstałe w wyniku uzgodnień ekspertów na podstawie przeglądu dostępnych danych dotyczących biologii i leczenia PBSz wskazują, że nilotynib w dawce 300 mg stosowany 2 razy na dobę jest skuteczniejszy (szybsza i głębsza odpowiedź molekularna) i bezpieczniejszy niż imatinib w terapii chorych z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

W cytowanym badaniu ENEST1st podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań nad nowymi lekami, które umożliwią uzyskanie odpowiedzi u tych chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie TKI. W tym kontekście wymieniano połączenia nilotynibu z inhibitorami kinazy Aurora lub inhibitorami Smoothened.

Wytyczne NICE 2011 (*Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia part review of technology appraisal guidance 70*) powstałe na podstawie przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej nilotynibu w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wskazują, że nilotynib 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 nilotynibu w I linii przed imatynibem w porównaniu do imatynibu w I linii przed nilotynibem nie przekracza

¹ wszystkie warianty przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości opisano w dokumencie raportu AOTM-OT-4351-13/2012 dotyczącego oceny wnioskowanego świadczenia.

przyjętej akceptowalnej przez NHS wartości. Stwierdzono, 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 terapii pacjentów z CML.

Przegląd publikacji z ostatnich 5 lat w rekomendacji austriackiego *Institute for Health Technology Assessment*, 2011, wskazuje, iż *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (EMA) w październiku 2010 roku przyjął pozytywną opinię zalecającą stosowanie nilotynibu i dazatynibu 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 także dłuższe badania, które dostarczą informacji o czasie trwania odpowiedzi na leczenie, rozwoju oporności na terapię i profilu działań niepożądanych, jak również przeprowadzenie badania bezpośrednio porównującego nilotynib z dazatynibem.

Wytyczne NCCN 2011 (*NCCN Task Force Report: Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Selection in the Management of Patients With Chronic Myelogenous Leukemia*) wskazują, iż dazatynib i nilotynib mogą być rozważone jako lek I linii leczenia u tych pacjentów ze średnim i 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 leczenia.

Wszystkie ww. rekomendacje zalecają stosowanie nilotynibu, podkreślając jego wyższą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z imatynibem.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nilotynibu ze środków publicznych.

PBAC, 2011 (*PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Nilotinib, capsule, 150 mg, Tasigna,; nilotinib 150mg hard capsules (Tasigna)*) rekomenduje się umieszczenie nilotynibu na liście PBS we wskazaniu: terapii I-rzutu nilotynibem 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. Podkreślono także, że równoważne dawki to 553,9 mg dla nilotinibu i 423 mg imatinibu.

SMC, 2011 (*Scottish Medicine Consortium*) wskazuje, iż leczenie I-fazy nilotynibem u nowo zdiagnozowanych 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.

Rekomendacja PHARMAC 2011 (*Proposal to widen funded access to imatinib and to fund nilotinib for patients with CML*) proponuje umieszczenie nilotynibu 200 mg oraz 150 mg na liście Pharmaceutical Schedule w sekcji B i sekcji H w terapii CML zgodnie z kryteriami:

- pacjenci ze zdiagnozowaną (potwierdzoną przez hematologa) przewlekłą CML w fazie przewlekłej lub przedłużonej;
- maksymalna dawka dzienna 800 mg;
- jedynie w monoterapii;
- wstępna akceptacja ważna 7 miesięcy;
- kolejne akceptacje ważne przez 6 miesięcy.

Na podstawie randomizowanego badania III fazy porównującego nilotynib (300 mg lub 400 mg dwa razy dziennie) z imatynibem (400 mg raz dziennie) wykazano wyższą skuteczność nilotynibu. Dawka 300 mg i 400 mg nilotynibu ma podobną skuteczność lecz dawka 300 mg wiąże się z mniejszą ilością przerwania leczenia lub redukcji dawki.

HAS 2011 (*COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 6 avril 2011, TASIGNA 200 mg, gélule – plaquettes thermoformées, TASIGNA 150 mg, gélule – plaquettes thermoformées*) jako argument za objęciem refundacją wskazuje, że 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 62/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib), kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)", została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13 czerwca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-15386-3/JS/12) z art. 35 ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2008 Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2012 z dnia 10 września 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 76/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tasigna (nilotynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia.
2. AOTM-OT-4351-13/2012 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.