



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją produktów
lecniczych:**

**Sprycel[®] (dazatynib), tabletki 50 mg, opakowanie 60
tabl., kod EAN 5909990621354;**

**Sprycel[®] (dazatynib), tabletki 80 mg, opakowanie 30
tabl., kod EAN 5909990818631;**

**Sprycel[®] (dazatynib), tabletki 100 mg, opakowanie
30 tabl., kod EAN 5909990671601;**

**Sprycel[®] (dazatynib), tabletki 140 mg, opakowanie
30 tabl., kod EAN 5909990818655**

**we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-12/2012

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:

1. [REDACTED]: ocena analizy klinicznej, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna, koordynacja prac;
2. [REDACTED]: ocena analizy ekonomicznej, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna;
3. [REDACTED]: ocena analizy wpływu na budżet, ocena analizy racjonalizacyjnej, [REDACTED] opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna;

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK /NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK – 3.08.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK – 14.08.2012	Brak deklaracji	TAK
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE

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

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AP faza przyspieszona/akceleracji (ang. accelerated phase)

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BP faza kryzy blastycznej/przełomu blastycznego (ang. blast phase)

CCgR całkowita remisja/odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)

CgR odpowiedź cytogenetyczna (ang. cytogenetic response)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CHR całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete haematological response)

CI przedział ufności (ang. confidence interval)

DAZ dazatynib

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

ELN European LeukemiaNET

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

HR hazard względny (ang. hazard ratio)

HTA Ocena Technologii Medycznych (ang. Health Technology Assessment)

ICER inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. incremental cost-effectiveness ratio)

ICUR inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utilities ratio)

IMA imatynib

ITT zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)

JGP Jednorodne Grupy Pacjentów

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – 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.)

LYG zyskane lata życia (ang. life years gained)

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

MMoIR większa remisja/odpowiedź molekularna (ang. major molecular response)

MoIR remisja molekularna (ang. molecular response)

NIL nilotynib

NNH liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)

NNT liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)

ns brak istotności statystycznej (ang. non-significant)

OS przeżycie całkowite (ang. overall survival)

p poziom istotności statystycznej

PBS przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid/myelogenous leukemia)

PFS przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival) Ph+ z chromosomem Philadelphia

QALY lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

QTc skorygowany odstęp QT (ang. corrected QT interval)

RCT randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

RD różnica ryzyka (ang. risk difference)

RQ-PCR modyfikacja reakcji łańcuchowej polimerazy – PCR z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (ang. real-time quantitative polymerase chain reaction)

RR ryzyko względne (ang. relative risk)

SD odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

ZN/DN zdarzenia niepożądane

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.)

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)

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 ustawy o refundacji

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

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

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	22
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	26
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	33
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	35
4. Ocena analizy ekonomicznej	36
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	37
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	43
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	58
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

18.06.2012 r. MZ-PLA-460-15386-4/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)

Sprycel® (dazatynib), tabletki 50 mg, opakowanie 60 tabl., kod EAN 5909990621354;
Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818631;
Sprycel® (dazatynib), tabletki 100 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990671601;
Sprycel® (dazatynib), tabletki 140 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818655;

Wnioskowane wskazanie: nowo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa.

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)

Sprycel® (dazatynib), tabletki 50 mg (op. 60 tabl.) – ██████████
Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg (op. 30 tabl.) – ██████████
Sprycel® (dazatynib), tabletki 100 mg (op. 30 tabl.) – ██████████
Sprycel® (dazatynib), tabletki 140 mg (op. 30 tabl.) – ██████████

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Novartis Europharm Limited - Glivec (imatynib)
 2. Novartis Europharm Limited - Tasigna (nilotynib),
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 50 mg, opakowanie 60 tabl., kod EAN 5909990621354;**
- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818631;**
- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 100 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990671601;**
- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 140 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818655;**

w leczeniu nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej* zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 18 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15386-4/JS/12 (data wpłynięcia do AOTM 19 czerwca 2012 r.). Zostały one przekazane 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.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa grudzień 2011.
- ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa grudzień 2011.
- ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza ekonomiczna. Analiza kosztów-użyteczności. HealthQuest. Warszawa luty 2012
- ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest. Warszawa luty 2012.
- Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na realizację programu lekowego leczenia dazatynibem (Sprycel) przewlekłej białaczki szpikowej (PBS) w pierwszym rzucie leczenia.

Pismami z dnia 9.07.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-12(6)/JMu/2012, a także z dnia 20.07.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-12(6)/JMu/2012, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz 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 podwyższeniu 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).

Pismami z dnia 20 lipca 2012 r. znak: MZ-PLR-460-15580-8/DD/12, MZ-PLR-460-15580-5/DD/12, MZ-PLR-460-15580-6/DD/12, MZ-PLR-460-15580-7/DD/12 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.(strona reprezentowana przez Elżbietę Janaszewicz) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Pismem z dnia 8 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16382-1/BR/12, MZ przekazało uzupełnienia złożone przez podmiot odpowiedzialny. Podmiot odpowiedzialny wszystkie zgłoszone przez AOTM niezgodności.

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż uzgodniony **projekt programu "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej" zakłada wprowadzenie nowej populacji pacjentów – tj. chorych po allogenicznej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby.** Przekazane przez podmiot odpowiedzialny wraz z wnioskiem analizy HTA obejmują wyłącznie zastosowanie dazatynibu u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową, tj. wskazania zgodnego z wnioskiem. Firma Bristol-Myers-Squibb w piśmie z dnia 6 sierpnia 2012r. skierowanym do Ministra Zdrowia informuje, „że populacja ta [tj. chorzy po allogenicznej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby] nie była przedmiotem wniosku złożonego przez firmę Bristol-Myers-Squibb i nie była ona częścią projektu programu złożonego przez firmę Bristol-Myers-Squibb do Ministerstwa. Populacja wymieniona w punkcie 9 [tj. w kryteriach kwalifikacji do leczenia DAZ uzgodnionego projektu programu lekowego] nie jest ujęta we wskazaniach rejestracyjnych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla leku Sprycel. Biorąc pod uwagę powyższe firma BMS przygotowała analizy farmakoekonomiczne tylko pod kątem wnioskowanej przez nią populacji, zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi dla leku Sprycel.

Pozostawiamy do decyzji Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji czy populacja chorych po allogenicznej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby, zaproponowana przez ekspertów na etapie konsultacji projektu programu, powinna być przedmiotem oceny Rady oraz rekomendacji Prezesa AOTM.”

Zgodnie z art. 35 ust. 5 ustawy o refundacji analiza weryfikacyjna zawiera w szczególności ocenę analiz przekazanych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją. W związku z powyższym w niniejszej analizie weryfikacyjnej nie odniesiono się do populacji chorych po allogenicznej transplantacji szpiku u których nastąpiła wznowa choroby.

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

Dazatynib stanowił już przedmiot prac AOTM jednak **nie we wnioskowanym wskazaniu**. Wcześniejsze postępowania dotyczyły leczenia w drugiej linii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oraz leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBS w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Uchwała nr 23/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna AOTM rekomendowała finansowanie ze środków publicznych dazatynibu (Sprycel®) w ramach programu terapeutycznego w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu).</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki badania RCT porównującego dazatynib z wysokimi dawkami imatinibu wykazało, że ryzyko progresji choroby było istotnie niższe w grupie otrzymującej dazatyn b. Prawdopodobieństwo uzyskania głównej odpowiedzi cytogenetycznej było większe w przypadku leczenia dazatynibem w porównaniu do wysokich dawek imatinibu w okresie 15 miesięcy obserwacji. Brak było istotnej statystycznie różnicy w zakresie większej odpowiedzi molekularnej i całkowitej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów leczonych dazatyn bem.</p>	-
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego PBS w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”</p> <p>Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego PBS w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Dasatyn b w wskazaniu ALL Ph+ ma status leku sierociego. Jego zastosowanie jest często jedyną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Skuteczność leku w tym wskazaniu została wystarczająco wykazana.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest</p>

<p>finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”</p>		<p>również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p> <p>Uzasadnienie: Dasatynib ma status leku sierocego. Z uwagi na brak innej skutecznej metody leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii, wnioskowane świadczenie posiada charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby.</p> <p>Dasatynib jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Pomimo trudności związanych z udowodnieniem skuteczności leku, wynikających z małej liczebności populacji docelowej, wartość terapeutyczna dasatynibu wiąże się z możliwością uzyskania remisji hematologicznej, co umożliwia wykonanie przeszczepienia szpiku.</p>
--	--	--

Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_23_07_2008_dezatynib_Sprycel.pdf

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/Stanowisko_RK_AOTM_111_2011_Dazatynib_ALL.pdf

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Rada Konsultacyjna/Przejrzystości nie wypowiedziała się na temat zastosowania technologii alternatywnych tj. nilotynibu i imatynibu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBS w fazie przewlekłej.

Rada Konsultacyjna AOTM wydała uchwałę dotyczącą zastosowania jednego z komparatorów tj. nilotynibu (Tasigna®) ale w II linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała RK
Nilotynb (Tasigna®)		
Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Uchwała RK nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.	<p>Zalecenia: RK rekomenduje finansowanie nilotynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie, w tym imatynibem, w ramach TPZ, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki badań, analiz, opinie ekspertów wskazują, że nilotynib i dasatynib mają bardzo podobną efektywność kliniczną i mogą być stosowane u pacjentów, u których kontynuacja leczenia imatynibem nie jest możliwa z powodu oporności lub nietolerancji. Koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego przypadku nilotynibu i dasatynibu jest bardzo wysoki i znacznie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO.</p>

Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_53_15_2008_nilotynib_Tasigna.pdf

Imatynib stanowił również przedmiot obrad Rady Konsultacyjnych jednak w zupełnie innych wskazaniach medycznych niż będące obecnie przedmiotem obrad Rady tj.:

- leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (Rada Konsultacyjna i Prezes AOTM rekomendowali usunięcie świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=350>)
- leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych (Rada Konsultacyjna i Prezes AOTM rekomendowali utrzymanie dotychczasowego finansowania tj. w ramach chemioterapii niestandardowej <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=348>)
- leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia Rada Konsultacyjna i Prezes AOTM rekomendowali utrzymanie dotychczasowego finansowania tj. w ramach chemioterapii niestandardowej <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=347>).

Obecnie w AOTM toczy się proces oceny nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (nr raportu AOTM-OT-4315-13/2012).

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.

Epidemiologia

Zapadalność na PBS zawiera się w granicach od 1 do 1,5 zachorowań na 100 000 osób rocznie. Stanowi ona około 15% diagnozowanych białaczek. Mediana wieku zachorowania wynosi około 50 lat. Stwierdza się nieco częstsze zachorowania u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań obserwuje się w 3. i 4. dekadzie życia. U dzieci PBS występuje rzadko i najczęściej dotyczy nastolatków. Zapadalność jest jednakowa wśród różnych grup etnicznych, nie stwierdzono też zależności rasowych. [Hellmann 2008]

Etiologia i patogeneza

PBS jest chorobą nabytą. Jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym 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.

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym występują:

- objawy związane z dużą leukocytozą - >200 000-300 000/ μ l (u 10 % chorych),
- utrata masy ciała związana z przyśpieszonym metabolizmem,
- leukostaza, czyli zaburzenia przepływu krwi w mikrokrążeniu 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.

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 (alo-BMT),
- interferon α (IFN- α) i hydroksymocznik (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób).

Przebieg naturalny

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 PBS charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

Rokowanie

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%. [Szczeklik 2011]

Źródło: Hellmann 2008, Szczeklik 2011

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Sprycel [®] , tabletki 50 mg, opakowanie 60 tabl., kod EAN 5909990621354; Sprycel [®] , tabletki 80 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818631; Sprycel [®] , tabletki 100 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990671601; Sprycel [®] , tabletki 140 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818655;
Substancja czynna	dazatynib
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFR. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCRABL.

Poza wnioskowanymi przez podmiot odpowiedzialny EANami, dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej są także inne dawki dazatynibu oraz inne wielkości opakowań:

- Sprycel[®] tabl. 20 mg, opakowanie 56, 60 tabl. w blistrze i butelce
- Sprycel[®] tabl. 50 mg, opakowanie 56, 60 tabl. w blistrze
- Sprycel[®] tabl. 70 mg, opakowanie 56, 60 tabl. w blistrze i butelce
- Sprycel[®] tabl. 80 mg, opakowanie 30 tabl. w blistrze
- Sprycel[®] tabl. 100 mg, opakowanie 30 tabl. w blistrze
- Sprycel[®] tabl. 140 mg, opakowanie 30 tabl. w blistrze

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 listopada 2006 (ostatnie przedłużenie 20 listopada 2011)
2. Data rejestracji we wnioskowanym wskazaniu	6 grudnia 2010 r. rozszerzono zarejestrowane wskazania o wnioskowane wskazanie tj. pacjenci z noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukemia - PBS) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z wnioskiem: nowo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa. Zgodnie z ChPL: noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukemia - PBS) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej,
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa dazatynibu w przewlekłej fazie PBS wynosi 100 mg raz na dobę , podawane doustnie. Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) PBS, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę , podawane doustnie. W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z PBS oraz z Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła PBS) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza PBS lub Ph+ ALL) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową. W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	- przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na poprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu, - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBS, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

	<p>g) ze stwierdzoną progresją choroby; h) nietolerujący imatynbu;</p> <p>7) chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczenia nilotynbem</p> <p>a) Chorzy nietolerujący nilotynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem</p> <p>8) chorzy w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej: a) chorzy z opornością lub nietolerancją poprzedniego leczenia, w tym leczenia imatynbem lub nilotynbem.</p> <p>9) Chorzy po allogeniczej transplantacji szpiku u których nastąpiła wznowa choroby</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib; 2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych działań niepożądanych które nie ustępują po czasowym zaprzestaniu podawaniu leku lub redukcji dawki zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. 3) stan sprawności według WHO 3-4; 4) brak skuteczności leku: w pierwszym rzucie leczenia fazy przewlekłej: a.brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku b.brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach (Ph+ > 35%) c.brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach 5) brak skuteczności w kolejnych rzutach terapii leczenia: a.brak odpowiedzi cytogenetycznej po 3 miesiącach stosowania leku (Ph+ > 95%) b.brak mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach stosowania leku (Ph+ > 66%) c.brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach (Ph+ > 35%) 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 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 całkowitą, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka początkowa produktu w przewlekłej fazie PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawana doustnie. Zalecana dawka początkowa dazatynibu w zaawansowanych fazach choroby wynosi 140 mg raz na dobę, podawana doustnie. Zaawansowane fazy PBSz obejmują fazę akceleracji, fazę przelomu blastycznego, który może być mieloblastyczny lub limfoblastyczny. Podobnie jest traktowana ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem filadelfijskim (Ph+ALL).</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy dawkę leku zmniejszyć do 80 mg na dobę, Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a chorzy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Pierwsze 2 miesiące leczenia- co 7 dni, następnie co 30 dni (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni): a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AIAT, c) kreatynina, d) bilirubina.</p> <p>Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku. Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Stany Zjednoczone Ameryki, NCCN, 2012, Źródła finansowania: brak informacji	Diagnostyka i leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów	W pierwszej linii leczenia można zastosować jeden z leków: dazatynib (100 mg raz dziennie), imatyn b (400 mg raz dziennie) lub nilotynib (300 mg raz dziennie), w zależności m.in. od profilu bezpieczeństwa, zaawansowania choroby, wieku chorego oraz doświadczenia lekarza w zakresie stosowania danego leku. Dazatynib preferowany jest u chorych ze zdiagnozowanym w przeszłości zapaleniem trzustki lub hiperglikemią. Źródło: rek_klin_PBS_NCCN_2012
Polska, Panel ekspertów, 2011 Źródła finansowania: Novartis Oncology	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Uzgodnienia polskich ekspertów klinicznych na podstawie przeglądu dostępnych doniesień naukowych	Podczas wyboru terapii pierwszego rzutu należy wziąć pod uwagę interakcje TKI z innymi kinazami niż kinaza tyrozynowa BCR/ABL, pod kątem spektrum działania oraz objawów niepożądanych tej grupy leków. Nilotynib (300 mg dwa razy dziennie) jest skuteczniejszy i bardziej bezpieczny niż imatynib w terapii chorych z przewlekłą białaczką szpikową w pierwszej linii leczenia. Źródło: rek_klin_PBS_Polskie_uzgodnienia_ekspertów_2011
Afryka południowa, SASH (South African Society of Haematology), 2011, Źródła finansowania: Novartis Pharmaceutical	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Uzgodnienia lokalnych ekspertów klinicznych na podstawie przeglądu literatury oraz wytycznych leczenia	W pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową rekomendowany jest imatynib. W drugiej linii możliwe jest zastosowane ponownie imatynibu (w zwiększonej dawce), dazatynibu (szczególnie u chorych z zapaleniem trzustki lub cukrzycą) lub nilotyn bu (preferowany u chorych z wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, obrażeniami klatki piersiowej, astmą, krwawieniem z przewodu pokarmowego, chorobami autoimmunologicznymi). Zalecenia dotyczące stosowania dazatynibu w pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową są obecnie analizowane. Źródło: rek_klin_PBS_SASH_2011
Europa, European LeukemiaNet 2010, 2009 Źródła finansowania: brak informacji	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów	U chorych z przewlekłą białaczką szpikową w pierwszej linii leczenia zalecany jest imitynib. W przypadku nietolerancji, wystąpienia toksyczności bądź niepowodzenia terapii imatynibem rekomendowany jest dazatyn b lub nilotynib. W drugiej linii leczenia imityn b może być kontynuowany u chorych z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii lub należy zastosować nilotynib bądź dazatynib. Źródło: rek_klin_PBS_ELN_2010, rek_klin_PBS_ELN_2009
Europa, ESMO 2010, Źródła finansowania: brak informacji	Diagnostyka i leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Badania kliniczne	W pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową zalecany jest imatynib. Dazatynib oraz imatynib stanowią drugą linię terapii, w przypadku niepowodzenia terapii imatyn b. Źródło: rek_klin_PBS_ESMO_2010
Polska, PUO, 2009 Źródła finansowania: brak informacji	Diagnostyka i leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Nie określono	Leczeniem pierwszego rzutu u większości chorych jest imatynib. W drugiej linii terapii możliwe jest kontynuowanie leczenia imatyn b w zwiększonej dawce (u chorych z opornością pierwotną) bądź zastosowanie dazatynibu lub nilotyn bu. Źródło: rek_klin_PBS_PUO_2009
Wilka Brytania, AHRQ, 2007 Źródła finansowania: brak informacji	Diagnostyka i leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	Uzgodnienia ekspertów klinicznych na podstawie przeglądu doniesień naukowych	W pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej stosowany jest imatynib. W drugiej linii można zastosować ponownie imatyn b w zwiększonej dawce, bądź dazatynib (korzyści terapeutyczne może przynieść również leczenie nilotyn b lub bosutynibem). Źródło: rek_klin_PBS_AHRQ_2007

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką szpikową 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
[REDAKTOWANE]	-	brak	hydroksymocznik	Imatynib, nilotynib, dazatynib/ leki o podobnej skuteczności	Standard postępowania diagnostycznego i monitorowania leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową. Acta Haematol. Pol. 2005;36:113-127 Przewlekła białaczka szpikowa w „Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych”. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 61-72
[REDAKTOWANE]	Wszyscy chorzy z nowo rozpoznaną PBS są obecnie leczeni w I linii imatynibem	W przypadku dostępności inhibitorów kinazy BCR-ABL II generacji nilotynibu i dazatynibu jako leków I linii w terapii PBS CP zastąpią one częściowo imatynib.	Imatynib 400mg/dobę	Imatynib 400mg/dobę.	Imatynib, dazatynib, nilotynib

Tabela 9. 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 finansowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego										
Imatinibum	Glivec, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990001057	1064.0, Imatyn b	4488	4802,16	4802,16	leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP), leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	bezpłatny	bezpłatny
	Glivec, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990001071		8976	9604,32	9604,32			

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030664>)

W chwili obecnej nilotynib (Tasigna®) nie jest finansowany w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w Polsce ale równolegle z oceną DAZ w AOTM trwa ocena NIL w przedmiotowym wskazaniu. Zatem w poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania NIL oraz DAZ.

Tabela 10 Aktualne finansowanie dazatynibu i nilotynibu w Polsce

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego										
Dasatynibum	Sprycel, tabl. , 20 mg	60 tabl. (but.)	5909990621323	1059.0, dazatynib	5603,88	5996,15	5996,15	leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	bezpłatny	bezpłatny
	Sprycel, tabl. , 50 mg*	60 tabl.	5909990621354		14009,72	14990,4	14990,4			
	Sprycel, tabl. , 100 mg*	30 tabl. (but.)	5909990671601		14009,72	14990,4	14990,4			
	Sprycel, tabl. , 80 mg*	30 tabl. (but.)	5909990818631		11207,76	11992,3	11992,3			
	Sprycel, tabl. , 140 mg*	30 tabl. (but.)	5909990818655		19613,61	20986,56	20986,56			
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego										
Nilotynibum	Tasigna, kaps., 200 mg	112 kaps.	5909990073535	1072.0, Nilotynib	14672,01	15699,05	15699,05	leczenie przewlekłej białaczki szpikowej	bezpłatny	bezpłatny

*tych postaci dotyczy aktualnie złożony przez podmiot odpowiedzialny wniosek

Jeden z ekspertów jako najtańszą technologię mogącą mieć zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu wskazał hydroksymocznik.

Tabela 11 Aktualne finansowanie hydroksymocznika w Polsce

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego										
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	69,1	69,1	m.in. przewlekła białaczka szpikowa	bezpłatny	bezpłatny
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg		5909990944927		86,12	92,15				
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
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	bezpłatny
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg		5909990944927		86,12	92,15				

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030664>)

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. w katalogu leków, stosowanych w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C92.1 mogą być finansowane również inne substancje czynne tj. bleomycyn sulfate, busulfanum, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyte, decarbazonum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, interferon alfa, interferon alfa-2B, mercaptopurinum, metotrexatum, pegaspargasum, tretinoinum, vinblastinum, vincristinum.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
(<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030664>)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 12 Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Imatynib	Lek stosowany aktualnie w Polsce w leczeniu I rzutu przewlekłej białaczki szpikowej	Lek aktualnie finansowany w ramach programu lekowego w leczeniu I i II linii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomem Filadelfia (Ph+).
Nilotynib	Lek z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej; lek niefinansowany w ramach I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce ale rekomendowany przez NCCN, NICE – lek „w spektrum opcji terapeutycznych w tej grupie chorych”	Lek aktualnie finansowany w ramach programu lekowego w leczeniu II linii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomem Filadelfia (Ph+). Aktualnie równolegle z oceną dazatynibu prowadzona jest ocena nilotynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
(<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030664>)

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego do analizy skuteczności klinicznej włączyli 5 opracowań wtórnych, które spełniały kryteria przeglądu systematycznego. Były to publikacje:

Hintringer 2011, NICE 2011, PBAC 2011_D, PBAC 2011_N, McCormack 2011.

Opracowanie Hintringer 2011 stanowi raport dotyczący zastosowania DAZ w I rzucie leczenia chorych w przewlekłej fazie PBS z obecnością chromosomu Philadelphia. 15 grudnia 2010 r. wykonano systematyczny przegląd literatury w bazach danych: PubMed, EMBASE i the Database of the Center for Review Dissemination Database of the National Institute of Health. Odnaleziono randomizowane badanie DASISION dla DAZ vs IMA oraz badanie Cortes 2010 dla różnego dawkowania DAZ. Wyniki tego opracowania pokrywają się z wynikami raportu NICE 2011 (wyższa skuteczność DAZ w porównaniu z IMA w odniesieniu do CCgR, ale porównywalne wyniki dla PFS i OS). Autorzy opracowania zwracają uwagę na potrzebę długofalowej oceny skuteczności w odniesieniu do PFS, OS i jakości życia zależnej od zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa DAZ, a także porównania bezpośredniego z NIL. Raport ten powstał przy współpracy z AOTM.

Raport HTA NICE 2011 stanowi raport oceny technologii medycznych na podstawie wyników przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu, nilotynibu i imatynibu w standardowej dawce u chorych z nowo rozpoznaną PBS. Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach: MEDLINE, EMBASE i the Cochrane Library (od 2002 r. do maja 2011 r.). Do analizy włączono 2 RCT – badanie DASISION dla porównania DAZ z IMA oraz badanie ENESTnd dla porównania NIL z IMA. Nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących DAZ z NIL.

Główne wnioski:

- przeżycie (wolne od ocenianych zdarzeń w badaniach, wolne od progresji oraz całkowite) nie różniło się istotnie dla DAZ lub NIL w porównaniu do IMA – (24-miesięcznej obserwacji),
- DAZ, jak i NIL, wykazują korzyść w porównaniu z IMA w odniesieniu do wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie (odsetki chorych z CCgR i MMolR w 12-miesięcznej ocenie były istotnie statystycznie większe w grupie DAZ niż IMA, czas do uzyskania CCgR i MMolR w 12-miesięcznym okresie obserwacji był istotnie statystycznie krótszy dla DAZ w porównaniu z IMA (w 18- i 24-miesięcznej obserwacji chorzy leczeni DAZ wciąż mieli większe prawdopodobieństwo osiągnięcia CCgR i MMolR w porównaniu z IMA), mediana czasu do osiągnięcia MMolR również była istotnie statystycznie krótsza dla NIL niż IMA, a odsetki chorych z CCgR i MMolR, zarówno w ciągu 12-miesięcznej, jak i 18-miesięcznej obserwacji, były istotnie statystycznie większe w grupie leczonych NIL niż IMA).

Wszystkie 3 leki były dobrze tolerowane (odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu ZN w okresie 24 miesięcy był mniejszy niż 10%). W 24-miesięcznej obserwacji wysięki opłucnowe częściej występowały u chorych leczonych DAZ niż IMA. Trombocytopenia 3./4. stopnia ciężkości występowała 2 razy częściej w grupie DAZ niż IMA. Zdarzenia niehematologiczne przeważnie występowały rzadziej w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA (w tym retencja płynów, obrzęk powierzchowny, wysypka, wymioty, nudności i ból mięśni). Hematologiczne ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie występowały rzadziej w grupie NIL niż IMA. Nudności, biegunka, wymioty i przykurcze mięśniowe występowały do 3 razy częściej w grupie IMA w porównaniu z NIL, a wysypka, ból głowy, świąd i łysienie występowały do 3 razy częściej w grupie NIL.

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących DAZ z NIL, przeprowadzono porównanie pośrednie, które wykazało brak różnic dla DAZ i NIL w odniesieniu do CCgR i MMolR w 12-miesięcznym okresie obserwacji (CCgR - OD=1,09 [95%CI: 0,61; 1,92]; MMolR – OR=1,28 [95%CI: 0,77; 2,16]) oraz w 24-miesięcznej obserwacji.

Autorzy raportu wnioskuje, że leczenie DAZ i NIL przynosi istotnie statystycznie większe korzyści w porównaniu z IMA w odniesieniu do odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, ale brak jest wystarczających danych do oszacowania długoterminowych istotnych punktów końcowych (PFS, OS, jakość życia zależna od zdrowia). Istnieją badania obserwacyjne dla IMA wskazujące na korelację CCgR i MMolR w 12. mies. z PFS i OS u chorych w fazie przewlekłej PBS, nie ma jednak takich badań dla DAZ i NIL w I rzucie leczenia, co utrudnia jednoznaczne przełożenie surogatów na twarde punkty końcowe.

PBAC 2011_D jest raportem podsumowującym analizę HTA wykonaną przez firmę Bristol-Myers Squibb z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu u chorych z nowo rozpoznaną PBS. W analizie przedstawiono wyniki 2 RCT dla DAZ (DASISION i abstrakt konferencyjny Radich 2010) oraz dodatkowo, w celu porównania pośredniego, badania porównującego IMA 400 mg/d z IMA 600 mg/d (SPIRIT)7 i badania dla NIL 300 mg/2xd, NIL 400 mg/2xd i IMA 400 mg/d (ENESTnd).

Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania DASISION i badania ENESTnd pokrywają się z wynikami raportu NICE 2011 opisanego powyżej.

PBAC 2011_N to raport podsumowujący analizę HTA wykonaną przez firmę Novartis Pharmaceuticals z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla nilotynibu. Wyniki dla porównania NIL z IMA pochodzą z badania ENESTnd (wyniki jak w NICE), a dla porównania NIL z DAZ z porównania pośredniego na podstawie badań ENESTnd i DASISION. Autorzy wnioskuje o wyższości NIL w porównaniu z IMA w odniesieniu do zastępczego punktu końcowego oceny skuteczności – MMolR, ale zaznaczają, że brak jest istotnej różnicy w przypadku OS. W przypadku porównania pośredniego NIL z DAZ zwrócono uwagę, że w badaniach DASISION i ENESTnd raportowano inne pierwszorzędowne punkty końcowe (odpowiednio: CCgR i MMolR w 12. mies.). Autorzy wnioskuje, że NIL 300 mg/2xd jest nie gorszą (ang. non-inferior) opcją terapeutyczną od DAZ w odniesieniu do skuteczności, jednakże leki te mają różne profile bezpieczeństwa (więcej wysięków opłucnowych i biegunek w przypadku DAZ, a częstsze wysypki w przypadku NIL).

Publikacja McCormack 2011 to przegląd systematyczny dotyczący stosowania dazatynibu w PBS lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z obecnością chromosomu Philadelphia/filadelfijskiego (Ph+). Przegląd literatury medycznej dotyczył danych opublikowanych i nieopublikowanych wyszukiwanych w bazach danych od 1996 r. (MEDLINE, EMBASE i AdisBase), piśmiennictwa w publikacjach, rejestrów badań klinicznych i witryn internetowych. Ostatnią aktualizację przeglądu przeprowadzono 12 sierpnia 2011 r.

W przypadku chorych z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej odnaleziono 2 RCT dotyczące porównania DAZ (100 mg/d) z IMA (400 mg/d) – badanie DASISION oraz S0325. (abstrakt konferencyjny Radich 2011). DAZ wykazał większą skuteczność w porównaniu z IMA w badaniu DASISION. Odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą remisją/odpowiedzią cytogenetyczną (ang. complete cytogenetic response, CCgR) w 12. miesiącu (pierwszorzędowny punkt końcowy) był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż IMA. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż IMA raportowano również występowanie: CCgR w 12. mies., większą remisję/odpowiedź molekularną (ang. major molecular response, MMolR) w jakimkolwiek okresie badania oraz MMolR w 12. mies. Jednakże przeżycie wolne od

progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) ocenione w okresie 12 miesięcy nie różniły się pomiędzy grupami. Dla mediany obserwacji ok. 20 miesięcy DAZ wciąż wykazywał przewagę skuteczności nad IMA (odsetek potwierdzonej CCgR i MMolR w 18. mies. oraz krótszy czas do osiągnięcia tych odpowiedzi) – wyniki na podstawie doniesienia konferencyjnego (Hochhaus 2011). W badaniu S0325 nie zaobserwowano istotnej różnicy w odsetku chorych ze zmniejszeniem ilości transkryptu BCR-ABL o >4 log w 12. mies. dla chorych leczonych DAZ i IMA (17% vs 20%; pierwszorzędowy punkt końcowy). Większą odpowiedź molekularną (czyli większą medianę zmniejszenia transkryptu) raportowano w grupie DAZ niż IMA oraz więcej chorych w grupie DAZ uzyskało redukcję transkryptu BCR-ABL o >3 log (wyniki istotne statystycznie). W badaniach DASISION i S0325 w grupie leczonych IMA raportowano częściej niż w grupie leczonych DAZ występowanie retencji płynów, ale wysięk opłucnowy raportowano częściej w grupie leczonych DAZ (głównie stopnia 1./2.). Do najczęściej raportowanych ZN 3./4. stopnia ciężkości należały zdarzenia hematologiczne, z których trombocytopenia i anemia występowały częściej u chorych leczonych DAZ.

Źródło: Hintringer K 2011, NICE 2011, PBAC 2011_D, PBAC 2011_N, McCormack 2011

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przeszukali następujące systemy baz danych : MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 15 grudnia 2011 r., INAHTA z datą odcięcia 14 grudnia 2011r. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych, danych przekazanych przez podmiot odpowiedzialny.

W opisie strategii podano informację, iż w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania w bazach medycznych wykorzystano zapytania dotyczące nazw substancji czynnych. W załączonych strategiach brak jest zapytań dotyczących imatynibu.

Proces selekcji oraz ocenę wiarygodności badań klinicznych przeprowadziła dwójka badaczy, ekstrakcję danych przeprowadziła jedna osoba – dane te zostały później sprawdzone przez innego badacza.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 5 lipca 2012 r. Odnaleziono publikację Larson 2012, przedstawiającą wyniki badania ENESTnd po 3-letnim okresie obserwacji, uwzględnionego w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy do porównania Daz vs NIL (badanie porównujące bezpośrednio NIL i IMA). Publikacja została opublikowana po dacie ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Źródło: Załącznik 2

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej nieleczeni wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem)	-	Kryterium zgodne z projektem programu
Interwencja	Dazatynib	-	Zgodna z opisem programu
Komparatory	Imatynib Nilotynib	-	Zgodna z opisem programu
Punkty końcowe	Skuteczność oceniana jako wpływ na: zgony, całkowite przeżycie, przeżycie wolne od progresji choroby, progresja choroby, odpowiedź cytogenetyczna, odpowiedź molekularna Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane, hematologiczne/niehematologiczne zdarzenia niepożądane, pozostałe zdarzenia niepożądane.	-	brak
Typ badań	Prospektywne, z randomizacją, z równoległą grupą kontrolną, dotyczące I rzutu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.	brak
Inne kryteria	Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	-	brak

Źródło: Załącznik 2

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dazatynib z imatynibem (DASISION) i jedno badanie porównujące imatynib z nilotynibem (ENESTnd) wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego dazatynibu z nilotynibem (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DAZ i NIL).

Łącznie włączono do analizy 5 publikacji – 2 dotyczące badania DASISION (wyniki z fazy właściwej i wyniki z przedłużonej obserwacji) i 3 dotyczące badania ENESTnd (również wyniki z fazy właściwej i wyniki z przedłużonej obserwacji oraz analiza podgrup).

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 17 abstraktów konferencyjnych.

Nie zidentyfikowano randomizowanych „bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie, których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.”

Tabela 14 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
DASISION <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	Badanie wieloośrodkowe (108 ośrodków, 26 państw), międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą. Czas obserwacji co najmniej 12 m-cy (mediana czasu obserwacji 14 m-cy DAZ, 14,3 m-ca IMA). Analiza ITT*, brak formalnej hipotezy. Skala Jadad 2 pkt. Podtyp IIA.	DAZ 100 mg/axdz n=259 IMA 400 mg/1xdz n=260	<p><u>Kryteria włączenia:</u> osoby dorosłe w ciągu 3 miesięcy od zdiagnozowania PBS Ph+ w fazie przewlekłej;** sprawność w skali ECOG 0-2 oraz prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby***.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci leczeni wcześniej z powodu PBS (z wyjątkiem hydroksykarbamidu lub anagrelidu); ciężkie niekontrolowane zaburzenia, czynne infekcje, ciężka lub niekontrolowana choroba układu sercowo-naczyniowego, QTc >450 msec, przebyte ciężkie krwawienia niezwiązane z PBS, nowotwór (poza rakiem podstawnomórkowym), przebyta chemioterapia w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej, wysięk opłucnowy; kobiety karmiące, w ciąży lub mogące potencjalnie zajść w ciążę.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=519</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów z potwierdzoną CCgR w 12. miesiącu leczenia.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów z MMolR w jakimkolwiek okresie; czas do potwierdzonej CCgR; pozostałe punkty końcowe: odsetek CCgR i MMolR w 12. mies. leczenia; przeżycie wolne od progresji choroby;# całkowite przeżycie, zdarzenia niepożądane.</p>
ENESTnd <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Badanie wieloośrodkowe (206 ośrodków, 35 państw), międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą. Czas obserwacji co najmniej 12 m-cy (mediana czasu obserwacji 14 m-cy). Analiza ITT*, brak formalnej hipotezy. Skala Jadad 3 pkt. Podtyp IIA.	NIL 300 mg/2xdz n=282 NIL 400 mg/2xdz n=281 IMA 400 mg/axdz n=283	<p><u>Kryteria włączenia:</u> osoby dorosłe w ciągu 3 miesięcy od zdiagnozowania PBS Ph+ w fazie przewlekłej;** sprawność w skali ECOG 0-2 oraz prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby***.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci leczeni TKI przed włączeniem do badania (z wyjątkiem IMA przez ≤2 tyg.) lub stosujący jakąkolwiek terapię farmakologiczną w PBS przez >2 tyg. (z wyjątkiem hydroksykarbamidu lub anagrelidu); pacjenci z upośledzeniem czynności serca; stosowanie pochodnych kumaryny, substancji hamujących lub stymulujących cytochrom P450-3A4 (inhibitory lub induktory CYP3A4), leków mających potencjalny wpływ na wydłużenie odcinka QT.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=846</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów z MMolR w 12. miesiącu leczenia.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów z CCgR w 12. miesiącu leczenia;## utrzymanie MMolR do 24. miesiąca.##</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>

*populacja ITT w ocenie bezpieczeństwa została zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedno podanie leku;

** diagnoza przy użyciu badań cytogenetycznych szp ku kostnego; PBS w fazie przewlekłej zdefiniowano jako obecność <15% blastów, <20% bazofili we krwi obwodowej i <30% blastów plus promielocytów we krwi obwodowej lub szp ku kostnym oraz $\geq 100 \times 10^9$ płytek krwi/l i brak pozaszp kowych objawów choroby, z wyjątkiem powiększenia śledziony;

*** definiowane jako maksymalne stężenie bilirubiny równe 2-krotnej wartości górnej granicy normy, maksymalne stężenie aminotransferazy asparaginianowej równe 2,5-krotności wartości górnej granicy normy, maksymalne stężenie kreatyniny w surowicy równe 3-krotnej wartości górnej granicy normy;

progresję choroby stwierdzano, jeżeli obserwowano jakiegokolwiek z następujących zdarzeń: podwojenie liczby leukocytów do liczby komórek $>20 \times 10^9/l$ przy braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. complete haematological response, 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;

w badaniu przedstawiono również wpływ drugorzędowych punktów końcowych na progresję choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego.

W badaniu DASISION w każdej z analizowanych grup 258 pacjentów otrzymało leczenie, z tego 40 (15,5%) przerwało leczenie w grupie otrzymujących DAZ i 48 osób (18,6%) w grupie leczonych IMA w fazie właściwej badania (12 mies.). Odsetek osób, które kontynuowały leczenie wyniósł odpowiednio: DAZ - 84,2% (218 chorych) i IMA - 80,8% (210 chorych). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia chorych z badania DASISION w fazie właściwej było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (6,2% DAZ vs 4,6% IMA), progresja choroby (4,2% DAZ vs 5,4% IMA), niepowodzenie leczenia (2,3% DAZ vs 3,8% IMA).

W badaniu ENESTnd odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie był zbliżony pomiędzy analizowanymi grupami: leczenie przerwało 46 (16%) chorych w grupie NIL oraz 59 (21%) pacjentów z grupy leczonych IMA w fazie właściwej badania (12 mies.). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia chorych z badania było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (4,6% NIL vs 7,4% IMA), niepowodzenie leczenia (3,5% NIL vs 5,7% IMA), progresja choroby (0,7% NIL vs 3,5% IMA).

Tabela 15 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) – MMolR (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 $\geq 3 \log_{10}$ kopii transkryptu BCR-ABL.	
Progresja choroby	Wystąpienie któregokolwiek 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 szp ku 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 16 Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane 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 ≥ 2	Przyjęcie kryterium ECOG 0-2 sprawia że do badania klinicznego kwalifikowani są pacjenci w dobrym stanie ogólnym

	oznacza, że pacjent jest zdolny do opieki nad sobą, ale niezdolny do pracy i spędza poza łóżkiem ponad połowę dnia;	
Skala ryzyka Hasforda	Ocenę ryzyka wylicza się na podstawie poniższych zależności: Ocena Hasforda=(0,6666 x wiek [0 jeżeli <50 lat; 1 w innym przypadku] + 0,0420 x wiekość śledziony [cm poniżej łuku żebrowego] + 0,0584 x liczba blastów [%] + 0,0413 x liczba eozynofili [%]+0,2039 x liczba bazofili [0 jeżeli <3%; 1 w innym przypadku] + 1,0956 x liczba trombocytów [0 jeżeli <1500x10 ⁹ /l; 1 w innym przypadku]) x 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.
Skala ryzyka Sokal	Ocena Sokala=e0,0116 x (wiek [lata]-43,4) + 0,0345 x (wielkość śledziony [cm poniżej łuku żebrowego] - 7,51) + 0,188 x ((trombocyty {10 ⁹ /l}/700) ² - 0,563) + 0,0877(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: Załącznik 2, DASISION, ENESTnd, Hintringer 2011

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej dazatynibu w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Oba uzyskały 3 pkt w skali Jadad. Przeprowadzono je metodą otwartą, bez zaślepienia.

W badaniu DASISION i ENESTnd randomizację przeprowadzono, przy zastosowaniu systemu komputerowego z systemem głosowym (IVRS), zapewniającego właściwe ukrycie kodu randomizacji.

Badania miały charakter wielośrodkowy (108 ośrodków w badaniu DASISION; 206 ośrodków w badaniu ENESTnd) i międzynarodowy (obejmowały ośrodki w Europie, Azji, Ameryce Północnej i Południowej oraz Australii). Minimalny czas obserwacji wynosił 12 miesięcy (mediana czasu obserwacji – ok. 14 miesięcy).

W badaniu DASISION nie opisano założeń dotyczących liczebności badanej populacji.

Analizę dla pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT) we wszystkich włączonych do analizy badaniach.

Badanie DASISION było sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb, a badanie ENESTnd przez Novartis Pharmaceuticals.

W obydwu badaniach zaplanowano przedłużenie czasu obserwacji pacjentów, w celu sprawdzenia długofalowych skutków leczenia.

W analizie przekazanej przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono wyniki z fazy właściwej (12-miesięcznej) oraz dodatkowo wyniki z przedłużonych obserwacji (w okresie 24 mies.).

Źródło: Załącznik 2

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie przeprowadzono syntezę jakościową dowodów.

Zastrzeżenie może budzić opis przeprowadzonego porównania pośredniego DAZ vs NIL. W analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny wskazano iż, „analizę pośrednią przeprowadzono pomimo różnic w populacjach badania DASISION i ENESTnd, które mogą wpływać na wyniki porównania – główną różnicę pomiędzy badaniami stanowił stopień sprawności chorych który w badaniu ENESTnd wynosił ≥ 2 , podczas gdy w badaniu DASISION ≤ 2 oraz różnica w odniesieniu do ryzyka progresji choroby (większy odsetek chorych z wysokim ryzykiem w badaniu dla NIL).” Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych (Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, przystępując do wykonania porównania pośredniego „zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. Interpretacja wyników jakichkolwiek porównań pośrednich **powinna być bardzo ostrożna**. W każdym przypadku przeprowadzania porównania pośredniego jego **wyniki powinny być poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą**

wrażliwości. W przedstawionej wraz wnioskiem analizie wnioskodawcy nie rozpatrywano heterogenności poszczególnych włączonych badań poza uwagę przytoczoną powyżej. Nie omówiono różnic odnośnie wieku, płci, mediany czasu trwania choroby, metodyki badań, sposobu przeprowadzania analizy wyników (np. w badaniu DASISION raportowanie na podstawie liczby pacjentów, u których doszło do wystąpienia zdarzenia przed upływem określonego czasu – remisja cytogenetyczna i molekularna, a w badaniu ENESTnd remisję molekularną obliczono na w oparciu o liczbę pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w określonych punktach czasowych, różna częstość wykonywania badań cytogenetycznych w pierwszym roku badania). W analizie podmiotu zwrócono natomiast uwagę na różny stopień sprawności osób włączanych do badania (mierzonej skalą ECOG). W badaniu DASISION mieli to być pacjenci ze sprawnością 0-2, natomiast w przypadku ENESTnd ≥ 2 . Zgodnie z publikacją Nakamae H. 2010 do badania ENESTnd włączani byli pacjenci o sprawności 0-2 mierzonej skalą ECOG. W tym kryterium zatem populacje obu badań wydają się homogeniczne.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę i podtrzymane przez AOTM:

- brak badań bezpośrednio porównujących DAZ z NIL w I rzucie leczenia PBS w fazie przewlekłej i przeprowadzenie porównania pośredniego;
- umiarkowana jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego
- brak zaślepienia badań (zdaniem autorów analiz wnioskodawcy wydaje się to nie mieć wpływu na uzyskane wyniki)
- względnie krótki horyzont czasowy
- raportowanie wyników w postaci odsetka a nie liczby chorych randomizowanych co może skutkować obniżeniem precyzji oszacowań.

Źródło: Załącznik 2

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Porównania skuteczności dazatynibu z imatynibem przeprowadzono na podstawie wyników badania DASISION.

Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności porównania DAZ vs IMA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		DAZ	IMA			
Zgony	12 m-cy	258/4 (2)*	258/1 (<1)*	4 (0,45, 35,54) p=0,21	0,01 (-0,01, 0,03) p=0,18	-
Przeżycie całkowite	12 m-cy	259/252 (97)	260/257 (99)	0,98 (0,96, 1,01) p=0,20	-0,02 (-0,04, 0,01) p=0,20	-
Przeżycie wolne od progresji	12 m-cy	259/247 (96)	260/252 (97)	0,98 (0,95, 1,02) p=0,36	-0,05 (-0,05, 0,02) p=0,36	-
Progresja choroby	12 m-cy	259/5 (2)	260/9 (4)	0,56 (0,19, 1,64) p=0,29	-0,02 (-0,04, 0,01) p=0,28	-
Potwierdzona całkowita odpowiedź cytogenetyczna	12 m-cy	259/199 (77)	260/172 (66)	1,16 (1,04, 1,30) p=0,007	0,11 (0,03, 0,18) p=0,007	10 (6, 34)
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna - CCgR	12 m-cy	259/216 (83)	260/186 (72)	1,17 (1,06, 1,28) p=0,001	0,12 (0,05, 0,19) 0=0,001	9 (6, 22)
	9 m-cy	259/202 (78)	260/174 (67)	1,17 (1,05, 1,30) p=0,005	0,11 (0,03, 0,19) 0=0,004	6 (10, 30)
	6 m-cy	259/189 (73)	260/153 (59)	1,24 (1,09, 1,41) p=0,0008	0,14 (0,06, 0,22) 0=0,0006	8 (5, 17)
	3 m-ce	259/140 (54)	260/81 (31)	1,74 (1,40, 2,15) p<0,00001	0,23 (0,15, 0,31) p<0,00001	5 (4, 7)
Brak odpowiedzi cytogenetycznej - CgR	12 m-cy	259/5 (2)	260/5 (2)	1,00 (0,29, 3,43) p=1,00	0,00 (-0,02, 0,02) p=1,00	-
CCgR – niskie ryzyko**	12 m-cy	86/81 (94)	87/66 (76)	1,27 (1,09, 1,41) p=0,001	0,18 (0,08, 0,29) p=0,0005	-

CCgR – umiarkowane ryzyko**	12 m-cy	124/97 (78)	123/89 (72)	1,08 (0,94, 1,25) p=0,29	0,06 (-0,05, 0,17) p=0,28	-
CCgR – wysokie ryzyko**	12 m-cy	49/38 (78)	50/32 (64)	1,21 (0,94, 1,57) p=0,14	0,14 (-0,04, 0,31) p=0,13	-
Większa odpowiedź molekularna - MMoIR	kiedykolwiek	259/135 (52)	260/88 (34)	1,54 (1,25, 1,89) p<0,0001	0,18 (0,10, 0,27) p<0,0001	6 (4, 11)
	12 m-cy	259/119 (46)	260/73 (28)	1,64 (1,29, 2,07) p<0,0001	0,18 (0,10, 0,26) p<0,0001	6 (4, 11)
	9 m-cy	259/101 (39)	260/47 (18)	2,16 (1,60, 2,91) p<0,00001	0,21 (0,13, 0,280) p<0,00001	5 (4, 8)
	6 m-cy	259/70 (27)	260/21 (8)	3,35 (2,12, 5,28) p<0,00001	0,19 (0,13, 0,25) p<0,00001	6 (4, 8)
	3 m-ce	259/ 21 (8)	260/1 (<1)	21,08 (2,86, 155,57) p<0,003	0,08 (0,04, 0,11) p<0,00001	13 (9, 24)
Brak MMoIR	12 m-cy	259/5 (2)	260/3 (1)	1,67 (0,40, 6,93) p=0,48	0,01 (-0,01, 0,03) p=0,47	-
MMoIR – niskie ryzyko**	12 m-cy	86/48	87/31	1,57 (1,12, 2,20) p=0,010	0,20 (0,06, 0,35) p=0,007	5 (3, 17)
MMoIR – umiarkowane ryzyko**	12 m-cy	124/56 (45)	123/34 (28)	1,63 (1,16, 2,31) p=0,005	0,18 (0,06, 0,29) p=0,004	6 (4, 17)
MMoIR – wysokie ryzyko**	12 m-cy	49/15 (31)	50/8 (16)	1,91 (0,89, 4,10) p=0,10	0,15 (-0,02, 0,31) p=0,08	ns
Zgony*						
Zgony*	24 m-ce	258/16 (95,3)	258/14 (95,2)	1,14 (0,57, 2,29) p=0,71	0,01 (-0,03, 0,05) p=0,71	ns
Progresja choroby	24 m-ce	259/6 (2)	260/13 (5)	0,46 (0,18, 1,20) p=0,11	0,03 (-0,06, 0,01) p=0,10	ns
Potwierdzona całkowita odpowiedź cytogenetyczna	24 m-ce	259/208 (80)	260/193 (74)	1,08 (0,99, 1,19) p=0,10	0,06 (-0,01, 0,13) p=0,10	ns
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna - CCgR	24 m-ce	259/223 (86)	260/213 (82)	1,05 (0,97, 1,13) p=0,19	0,04 (-0,02, 0,10) p=0,19	ns
Większa odpowiedź molekularna - MMoIR	24 m-ce	259/165 (64)	260/120 (46)	1,38 (1,18, 1,62) p<0,0001	0,18 (0,09, 0,26) p<0,0001	6 (4, 12)
MMoIR – niskie ryzyko**	24 m-ce	86/63 (73)	87/49 (56)	1,30 (1,04, 1,63) p=0,02	0,17 (0,03, 0,31) p=0,02	-
MMoIR – umiarkowane ryzyko**	24 m-ce	124/76 (61)	123/62 (50)	1,22 (0,97, 1,52) p=0,09	0,11 (-0,01, 0,23) p=0,08	-
MMoIR – wysokie ryzyko**	24 m-ce	49/28 (57)	50/19 (38)	1,50 (0,98, 2,31) p=0,06	0,19 (-0,00, 0,38) p=0,05	-

*do analizy bezpieczeństwa włączono dane pacjentów którzy otrzymali leczenie po 258 z grupy otrzymującej DAZ i IMA

**niskie, jeżeli wskaźnik Hasforda <780, umiarkowane jeżeli wskaźnik Hasforda 780-1480, wysokie, jeżeli wskaźnik Hasforda >1480

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie:

- odpowiedzi cytogenetycznej, którą uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA; liczba chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies.(pierwszorzędowy punkt końcowy badania) i całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. była istotnie statystycznie większa w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA, odpowiednio: RR=1,16 [95%CI: 1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [95%CI: 6; 34] oraz RR=1,17 [95%CI: 1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [95%CI: 6; 22]; również istotnie statystycznie większy był odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 9., 6. i 3. miesiącu terapii w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA i w grupie o niskim ryzyku cytogenetycznym;

- prawdopodobieństwa osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej, które było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA po 12 miesiącach leczenia – RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], p<0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], p<0,0001, NNT=6 [95% CI: 4; 11]; istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął większą odpowiedź molekularną również w 9, 6 i 3 miesiącu badania oraz w grupie o niskim i umiarkowanym ryzyku.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na **brak różnic pomiędzy** obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- liczba zgonów RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na;
- przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na;
- prawdopodobieństwo progresji choroby: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu bezpośrednim dazatynibu (DAZ) z imatynibem (IMA) – wykazano istotne statystycznie różnice odnośnie:

- odsetka chorych z większą odpowiedzią molekularną, który był większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA: RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], p<0,001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], p<0,001; NNT=6 [95%CI: 4; 12];

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi DAZ vs IMA w 24 miesięcznym okresie obserwacji odnośnie:

- przeżycia całkowitego (95,3% vs 95,2%) i liczby zgonów (16% vs 14%);
- prawdopodobieństwa progresji choroby: RR=0,46;
- prawdopodobieństwa potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w grupach leczonych DAZ i IMA, odpowiednio: RR=1,08 i RR=1,05;
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż leczenie DAZ powodowało: retencję płynów (RR=0,58), obrzęk powierzchowny (RR=0,30) i wysypkę (RR=0,64) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43) i wymioty (RR=0,48);

Porównanie skuteczności dazatynibu z nilotynibem (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio dazatynib z nilotynibem, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Wykorzystano wyniki badania DASISION (DAZ 100mg/1xdz. vs IMA 400mg/1xdz.) i ENESTnd (NIL 300mg/2xdz. vs IMA 400mg/1xdz.).

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności porównanie pośrednie DAZ vs NIL

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DAZ vs NIL RR (95% CI)
Zgony	12 m-cy	5,33 (0,38; 74,95) ns
	24 m-ce	1,39 (0,46; 4,20) ns
Progresja choroby	12 m-cy	3,06 (0,48; 19,36) ns
	24 m-ce	1,33 (0,30; 5,91) ns
CCgR	12 m-cy	0,95 (0,82; 1,09)
CCgR	24 m-ce	0,93 (0,83; 1,04)
CCgR – ryzyko wysokie	12 m-cy	0,79 (0,55; 1,14)
CCgR	24 m-ce	0,93 (0,83; 1,04)
MMoIR	12 m-cy	0,82 (0,58; 1,16)
MMoIR	24 m-ce	0,85 (0,68; 1,05)

MMoIR – ryzyko niskie	24 m-ce	0,94 (0,69; 1,29)
MMoIR – ryzyko umiarkowane	24 m-ce	0,72 (0,51; 1,004) is na korzyść NIL
MMoIR – ryzyko wysokie	24 m-ce	0,74 (0,42; 1,29)

Wyniki porównania pośredniego pomiędzy DAZ a NIL nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w którejkolwiek z analizowanych terapii. Jedynie w punkcie końcowym: większa odpowiedź molekularna u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym wykazano przewagę w grupie pacjentów przyjmujących nilotynib.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do oceny bezpieczeństwa przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny badanie DASISION porównujące DAZ z IMA oraz w celu wykonania porównania pośredniego DAZ z NIL wykorzystano badanie ENESTnd (NIL vs IMA).

Ocenę przeprowadzono w grupach po 258 pacjentów (populacja ITT zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku).

Tabela 19 Zdarzenia niepożądane badanie DASISION

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		DAZ	IMA			
Zdarzenia niepożądane	12 m-cy	258/16 (6,2)	258/12 (4,7)	1,33 [0,64; 2,76] ns	0,02 [-0,02; 0,05] ns	-
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	12 m-cy	258/13 (5,0)	258/11 (4,3)	1,18 [0,54; 2,59] ns	0,01 [-0,03; 0,04] ns	-
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem	12 m-cy	258/3 (1,2)	258/1 (0,4)	3,00 [0,31; 28,65] ns	0,01 [-0,01; 0,02] ns	-
Niepowodzenie leczenia (przyczyna przerwania leczenia)	12 m-cy	258/6 (2,3)	258/10 (3,9)	0,60 [0,22; 1,63] ns	-0,02 [-0,05; 0,01] ns	-
Progresja choroby (przyczyna przerwania leczenia)	12 m-cy	258/11 (4,3)	258/14 (5,4)	0,79 [0,36; 1,70] ns	-0,01 [-0,05; 0,03] ns	-
Neutropenia**	12 m-cy	258/168 (65)	258/150 (58)	1,12 [0,98; 1,28] ns	0,07 [-0,01; 0,15] ns	ns
Trombocytopenia**	12 m-cy	258/181 (70)	258/160 (62)	1,13 [0,999; 1,28] p=0,052	0,08 [0,000005; 0,16] p=0,04999	13 [7; 2097 599]
Niedokrwistość**	12 m-cy	258/232 (90)	258/217 (84)	1,07 [0,9999; 1,14] p=0,0504	0,06 [0,0004; 0,12] p=0,049	18 [9; 2 849]
Neutropenia Stopień 3 i 4	12 m-cy	258/54 (21)	258/52 (20)	1,04 [0,74; 1,46] ns	0,01 [-0,06; 0,08] ns	ns
Trombocytopenia Stopień 3 i 4	12 m-cy	258/49 (19)	258/26 (10)	1,88 [1,21; 2,94] p=0,005	0,09 [0,03; 0,15] p=0,004	12 [7; 35]
Niedokrwistość Stopień 3 i 4	12 m-cy	258/26 (10)	258/18 (7)	1,44 [0,81; 2,57] ns	0,03 [-0,02; 0,08] ns	ns
Retencja płynów	12 m-cy	258/49 (19)	258/108 (42)	0,45 [0,34; 0,61] p<<0,00001	-0,23 [-0,31; -0,15] p<<0,00001	Na korzyść DAZ
Obrzęk powierzchniowy	12 m-cy	258/23 (9)	258/93 (36)	0,25 [0,16; 0,38] p<<0,00001	-0,27 [-0,34; -0,20] p<<0,00001	Na korzyść DAZ
Wysięk opłucnowy	12 m-cy	258/26 (10)*	258/0 (0)	53,00 [3,25; 865,08] p<<0,005	0,10 [0,06; 0,14] p<<0,00001	10 [8; 16]

Inne (poza obrzękiem powierzchownym i wysiękiem opłucnowym)	12 m-cy	258/13 (5)	258/21 (8)	0,62 [0,32; 1,21] ns	-0,03 [-0,07; 0,01] ns	ns
Retencja płynów stopień 3 i 4	12 m-cy	258/3 (1)	258/3 (1)	1,0 [0,20; 4,91] ns	0,0 [-0,02; 0,02] ns	ns
Zapalenie mięśni	12 m-cy	258/10 (4)	258/44 (17)	0,23 [0,12; 0,44] p<0,0001	-0,13 [-0,18; -0,08] p<0,0001	Na korzyść DAZ
Ból mięśni	12 m-cy	258/15 (6)	258/31 (12)	0,48 [0,27; 0,87] p=0,02	-0,06 [-0,11; -0,01] p=0,01	Na korzyść DAZ
Ból mięśniowo-kostny	12 m-cy	258/28 (11)	258/36 (14)	0,78 [0,49; 1,24] ns	-0,03 [-0,09; 0,03] ns	ns
Hipofostatemia 3. lub 4. stopnia	12 m-cy	258/10 (4)	258/54 (21)	0,19 [0,10; 0,36] p<0,00001	-0,17 [-0,23; -0,12] p<0,00001	Na korzyść DAZ
Krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne	12 m-cy	258/13 (5)	258/12 (5)	1,08 [0,50; 2,33] ns	0,004 [-0,03; 0,04] ns	-
Krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne Stopień 3 i 4	12 m-cy	258/1 (0,4)	258/2 (0,8)	0,50 [0,05; 5,48] ns	-0,00 [-0,02; 0,01] ns	-
Wysypka	12 m-cy	258/28 (11)	258/44 (17)	0,64 [0,41; 0,99] p=0,04	-0,06 [-0,12; -0,002] p=0,04	Na korzyść DAZ
Wysypka Stopień 3 lub 4	12 m-cy	258/0 (0)	258/3 (1)	0,14 [0,01; 2,75] ns	-0,01 [-0,03; 0,003] ns	-
Biegunka	12 m-cy	258/44 (17)	258/44 (17)	1,00 [0,68; 1,46] ns	0,00 [-0,06; 0,06] ns	-
Nudności	12 m-cy	258/21 (8)	258/52 (20)	0,40 [0,25; 0,65] p=0,0002	-0,12 [-0,18; -0,06]	Na korzyść DAZ
Wymioty	12 m-cy	258/13 (5)	258/26 (10)	0,50 [0,26; 0,95] p=0,03	-0,05 [-0,10; -0,005] p=0,03	Na korzyść DAZ
Ból głowy	12 m-cy	258/31 (12)	258/26 (10)	1,19 [0,73; 1,95] ns	0,02 [-0,03; 0,07] ns	-
Zmęczenie	12 m-cy	258/21 (8)	258/26 (10)	0,81 [0,47; 1,40] ns	-0,02 [-0,07; 0,03] ns	-
Odstęp QTc pomiędzy 450 a 500 msec	12 m-cy	258/6 (2)	258/9 (4)	0,67 [0,24; 1,85] ns	-0,01 [-0,04; 0,02] ns	-
Odstęp QTc >500 msec	12 m-cy	258/1 (0,4)	258/1 (0,4)	1,00 [0,06; 15,90] ns	0,00 [-0,01; 0,01] ns	-
Zmiana QTc w odniesieniu do wartości wyjściowej, msec, mediana	12 m-cy	3,0	8,2	-	-	-
Przerwanie leczenia łącznie	24 m-ce	258/59 (23)	258/64 (52)	0,92 [0,68; 1,26] ns	-	-
Progresja	24 m-ce	258/14 (5)	258/17 (7)	0,82 [0,41; 1,64] ns	-	-
Niepowodzenie leczenia***	24 m-ce	258/8 (3)	258/11 (4)	0,73 [0,30; 1,78] ns	-	-
ZN związane z leczeniem łącznie	24 m-ce	258/18 (7)	258/12 (5)	1,50 [0,74; 3,05] ns	-	-
ZN związane z leczeniem	24 m-ce	258/12 (5)	258/8 (3)	1,50 [0,62; 3,61] ns	-	-

niehematologiczne						
ZN związane z leczeniem hematologiczne	24 m-ce	258/6 (2)	258/4 (1)	1,50 [0,43; 5,25] ns	-	-
ZN niezwiązane z leczeniem	24 m-ce	258/5 (2)	258/1 (1)	5,00 [0,59; 42,50] ns	-	-
Neutropenia Stopień 3 i 4	24 m-ce	258/61 (24)	258/53 (21)	1,15 [0,83; 1,59] ns	0,03 [-0,04; 0,10] ns	-
Trombocytopenia Stopień 3 i 4	24 m-ce	258/50 (19)	258/29 (11)	1,72 [1,13; 2,63] p=0,01	0,08 [0,02; 0,14] p=0,01	13 [7; 15]
Niedokrwistość Stopień 3 i 4	24 m-ce	258/29 (11)	258/20 (8)	1,45 [0,84; 2,50] ns	0,03 [-0,02; 0,09] ns	-
Retencja płynów	24 m-ce	258/65 (25)	258/112 (43)	0,58 [0,45; 0,75] p<0,001	-0,18 [-0,26; -0,10] p<0,001	Na korzyść DAZ
Obrzęk powierzchniowy	24 m-ce	258/28 (11)	258/93 (36)	0,30 [0,20; 0,44] p<0,001	-0,25 [-0,32; -0,18] p<0,001	Na korzyść DAZ
Wysięk opłucnowy	24 m-ce	258/37 (14)	258/0 (0)	75,0 [4,63; 1214,9] p=0,002	0,14 [0,10; 0,19] p<0,001	7 [6; 10]
Hipofosfatemia Stopień 3 i 4	24 m-ce	258/17 (7)	258/64 (25)	0,27 [0,16; 0,44] p<0,00001	-0,18 [-0,24; -0,12] p<0,00001	Na korzyść DAZ
Bóle mięśni	24 m-ce	258/57 (22)	258/101 (39)	0,56 [0,43; 0,74] p<0,001	-0,17 [-0,25; -0,09] p<0,001	Na korzyść DAZ
Nudności	24 m-ce	258/26 (10)	258/60 (23)	0,43 [0,28; 0,66] p<0,001	-0,13 [-0,20; -0,07] p<0,001	Na korzyść DAZ
Biegunka	24 m-ce	258/50 (19)	258/54 (21)	0,93 [0,66; 1,31] ns	-0,02 [-0,08; 0,05] ns	-
Wymioty	24 m-ce	258/13 (5)	258/27 (10)	0,48 [0,25; 0,91] p=0,02	-0,05 [-0,10; -0,01] p=0,02	Na korzyść DAZ
Wysypka	24 m-ce	258/29 (11)	258/45 (17)	0,64 [0,42; 0,99] p=0,047	-0,06 [-0,12; -0,002] p=0,04	Na korzyść DAZ
Zaburzenia serca	24 m-ce	258/17 (7)	258/14 (5)	1,21 [0,61; 2,41] ns	0,01 [-0,03; 0,05] ns	-
Infekcje	24 m-ce	258/27 (11)	258/18 (7)	1,50 [0,85; 2,65] ns	0,03 [-0,01; 0,08] ns	-
Ból głowy	24 m-ce	258/33 (13)	258/28 (11)	1,18 [0,73; 1,89] ns	0,02 [-0,04; 0,08] ns	-
Zmęczenie	24 m-ce	258/22 (9)	258/28 (11)	0,79 [0,46; 1,34] ns	-0,02 [-0,07; 0,03] ns	-

*3 pacjentów w DAZ przerwało leczenie z powodu wysięku opłucnowego 2. stopnia.

**W badaniu DASISION ¼ epizodów cytopenii w obydwu grupach wydarzyło się w ciągu 4 pierwszych miesięcy; cytopenia w tym badaniu była powodem przerwania leczenia u 4 pacjentów w grupie DAZ i u 3 w IMA.

*** brak odpowiedzi hematologicznej po 3 mies., brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies., brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies., brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 18 mies.

Wyniki analizy przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA w 12 miesięcznym okresie obserwacji wskazują na występowanie istotnie statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie występowania:

- zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia, które raportowano z większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA tj. trombocytopenii: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12],

$p=0,05$, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) - istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD;

- retencji płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie), w tym obrzęk powierzchowny, obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ (odpowiednio: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], $p<0,00001$; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], $p<0,00001$, NNH=na oraz RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], $p<0,00001$; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], $p<0,00001$, NNH=na), podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1. i 2.) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA (RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], $p=0,005$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], $p<0,00001$, NNH=10 [95%CI: 8; 16]);
- zapalenia mięśni i ból mięśni oraz nudności, wymioty i wysypkę (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na **brak różnic pomiędzy** obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], $p=ns$, NNH=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9] $p=0,002$; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], $p<0,001$; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię stopnia 3. i 4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] $p=0,01$; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], $p=0,01$; NNH=13 [95%CI: 7; 51]).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania dazatynibu na podstawie informacji opublikowanych przez instytucje URPL, EMA, FDA.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Odnaleziono „bezpośredni komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”. W okresie od czerwca 2006 r. do grudnia 2010 r. zidentyfikowano 51 przypadków nadciśnienia płucnego, w tym 12 przedwłośniczkowego TNP. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia TNP należy zastosować postępowanie diagnostyczne w zakresie chorób serca, a w przypadku wystąpienia duszności i zmęczenia przerwać leczenie dazatynibem lub zmniejszyć jego dawkę. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem.

European Medicines Agency (EMA)

Informacje przedstawiane przez EMA:

W wyniku badania post-makretingowego IV fazy stwierdzono związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjentów należy poddać ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. U każdego chorego z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne w momencie rozpoczynania leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc.

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków również komunikuje o możliwości wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z leczeniem dazatynibem. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie rekomendowana jest ocena objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. W przypadku wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie dazatynibem powinno zostać przerwane.

W niniejszym opracowaniu odnaleziono również raport TGA dotyczący oceny bezpieczeństwa terapii dazatynibem.

Therapeutic Goods Administration (TGA)

W raporcie *Australian Government, Department of Health and Ageing* również zwrócono uwagę na związek pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego a leczeniem dazatynibem. W czasie pięciu lat badań prowadzonych po wprowadzeniu dazatynibu do obrotu (od 2006 r.) odnotowano łącznie 60 przypadków nadciśnienia płucnego. W związku z tym zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjenci zostali zbadani w kierunku objawów chorób serca, a w przypadku wystąpienia TNP w trakcie terapii, leczenie dazatynibem powinno zostać permanentnie przerwane.

Źródło: Załącznik 2

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z ChPL:

U większości pacjentów leczonych produktem Sprycel® występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Specjalne ostrzeżenia dotyczą występowania następujących działań niepożądanych:

- **zahamowania czynności szpiku kostnego** (wystąpienie niedokrwistości, granulocytopenii oraz trombocytopenii, najczęściej odwracalne i ustępujące po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki),
- **krwawienie** (ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym, krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia, inne ciężkie krwawienia),
- **retencja płynów** (w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 10% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. W badaniach tych u < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u < 1% pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4, a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne),
- **wydłużenie odstępu QT** (dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komór serca), działania niepożądane związane z sercem.

Tabela 20 Działania niepożądane występujące u pacjentów stosujących produkt leczniczy Sprycel® w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, z wyjątkiem zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych wg ChPL

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nieznana
<ul style="list-style-type: none"> •zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne); •ból głowy; •krwotok^a; •wysięk w jamie opłucnej, duszność; •biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha; •wysypka skórna^b; •ból kostno-mięśniowy; •retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy^e, gorączka. 	<ul style="list-style-type: none"> •zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes, zakażenia przewodu pokarmowego; •gorączka z granulocytopenią, pancytopenią; •anoreksja, zaburzenia łaknienia; •depresja, bezsenność; •neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność; •zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchость oczu; •szumy uszne; •zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca^c, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca; •nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie twarzy; •kaszel, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc; •krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie śluzówki/ zapalenie jamy ustnej); •niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej; •łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), światek, trądzik, suchость skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się; •ból stawów, ból mięśni, zapalenie mięśni, osłabienie mięśni; •osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze; •zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała; •tłuczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> •posocznica/sepsa (czasem zakończona zgonem); •zespół rozpadu guza; •nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty); •hiperurykemia, hipoalbuminemia; •łęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido; •krwawienie w OUN^d, omdlenie, drżenia, niepamięć; •zapalenie spojówek; •zawroty głowy; •zawał serca (czasem zakończony zgonem), wydłużenie odstępu QT, zapalenie osierdza, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca; •niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył; •skurcz oskrzeli, astma; •zapalenie trzustki, owrzodzenie górnego przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze, szczelina odbytu, dysfagia; •zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza; •ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenie skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodyestezji dłoniowo-podeszwowej; •sztywność mięśniowo-szkieletowa, rhabdomyoliza; •niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria; •ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie; •złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia; •zwiększona sztywność fotokinezy keratynowej w krwi. 	<ul style="list-style-type: none"> •aplazja układu czerwonokrwinkowego; •udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego; •przerost prawej komory, zapalenie mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy; •sinica marmurkowata; •ostry zespół zaburzeń oddychania; •gastroenteropatia związana z utratą białka; •zapalenie ścięgien. 	<ul style="list-style-type: none"> •migotanie przedsionków/trzęsanie przedsionków; •zakrzepica/zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich); •śródmięszowa choroba płuc; •śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego.

^a Bez krwawień z przewodu pokarmowego; ^b W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszczeniowa, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa; ^c W tym zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa; ^d W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podwardówkowy i krwotok podwardówkowy; ^e W tym obrzęk uszu, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk prząca, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

Źródło: ChPL_EMA_Sprycel

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym. Włączył do niego publikacje dotyczące badania: DASISION (porównanie DAZ i IMA). W związku z brakiem badania, które *head to head* porównywałoby DAZ i NIL zdecydowano się na porównanie obu interwencji wykorzystując do tego celu badanie DASISION i ENESTnd (porównanie NIL vs IMA). Porównanie przeprowadzono metodą Buchera.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie:

- odpowiedzi cytogenetycznej, którą uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA; liczba chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies.(pierwszorzędowy punkt końcowy badania) i całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. była istotnie statystycznie większa w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA, odpowiednio: RR=1,16 [95%CI: 1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [95%CI: 6; 34] oraz RR=1,17 [95%CI: 1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [95%CI: 6; 22]; również istotnie statystycznie większy był odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 9., 6. i 3. miesiącu terapii w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA i w grupie o niskim ryzyku cytogenetycznym;
- prawdopodobieństwa osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej, które było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA po 12 miesiącach leczenia – RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], p<0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], p<0,0001, NNT=6 [95% CI: 4; 11]; istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął większą odpowiedź molekularną również w 9, 6 i 3 miesiącu badania oraz w grupie o niskim i umiarkowanym ryzyku.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na **brak różnic pomiędzy** obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- liczba zgonów RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na;
- przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na;
- prawdopodobieństwo progresji choroby: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu bezpośrednim dazatynibu (DAZ) z imatynibem (IMA) – wykazano istotne statystycznie różnice odnośnie:

- odsetka chorych z większą odpowiedzią molekularną, który był większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA: RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], p<0,001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], p<0,001; NNT=6 [95%CI: 4; 12];

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi DAZ vs IMA w 24 miesięcznym okresie obserwacji odnośnie:

- przeżycia całkowitego (95,3% vs 95,2%) i liczby zgonów (16% vs 14%);
- prawdopodobieństwa progresji choroby: RR=0,46;
- prawdopodobieństwa potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w grupach leczonych DAZ i IMA, odpowiednio: RR=1,08 i RR=1,05;
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż leczenie DAZ powodowało: retencję płynów (RR=0,58), obrzęk powierzchowny (RR=0,30) i wysypkę (RR=0,64) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43) i wymioty (RR=0,48);

Wyniki **porównania pośredniego** pomiędzy DAZ a NIL nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w którejkolwiek z analizowanych terapii. Jedynie w punkcie końcowym: większa odpowiedź molekularna u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym wykazano przewagę w grupie pacjentów przyjmujących nilotynib.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA w 12 miesięcznym okresie obserwacji wskazują na występowanie istotnie statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie występowania:

- zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia, które raportowano z większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA tj. trombocytopeni: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) - istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD;
- retencji płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie), w tym obrzęk powierzchnowy, obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ (odpowiednio: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na oraz RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na), podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1. i 2.) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA (RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [95%CI: 8; 16]);
- zapalenia mięśni i ból mięśni oraz nudności, wymioty i wysypkę (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na **brak różnic pomiędzy** obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns, NNH=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9] p=0,002; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], p<0,001; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię stopnia 3. i 4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01; NNH=13 [95%CI: 7; 51]).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 1. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące stosowania dazatynibu jako pierwszej linii leczenia w przewlekłej białaczce szpikowej

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
PentTAG 2011	Wielka Brytania	Dazatynib vs imatynib; dazatynib vs nilotynib. Pierwsza linia leczenia. DAZ 100 mg/1xd, IMA 400 mg/1, NIL 300 mg/2xd.	Raport HTA z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu, imatynibu i nilotynibu wykonany przez NICE 1. analiza ekonomiczna na podstawie modelu wnioskodawcy (model wykorzystany w analizie wnioskodawcy oraz – w formie zmienionej – w obliczeniach własnych Agencji) 2. analiza ekonomiczna na podstawie modeli wykonanych przez PentTAG	1. pierwotny model BMS: 26 000 GBP/QALY skorygowany model BMS ze względu na błędy w formułach: 36 000/QALY; model BMS po dalszych zmianach ze względu na udział TKI w II rzucie leczenia: BMS: 96 000 GBP/QALY (odpowiada scenariuszowi PentTAG, w którym otrzymano 460 000 GBP/QALY 2. 262 000 GBP/QALY – 460 000 GBP/QALY (deterministyczne analizy wrażliwości: 82 000 GBP/QALY – 682 000 GBP/QALY); w skorygowanym (w odniesieniu do szacowania kosztu opieki nad chorym w przewlekłej fazie PBS) modelu wyniki >200 000 GBP/QALY
PBAC 2011	Australia	Pierwsza linia leczenia. DAZ 100 mg/1xd, IMA 400 mg/1,	raport podsumowujący analizę HTA wykonaną przez firmę Bristol-Myers Squibb Pty Ltd dla dazatynibu w I	ICER w zakresie (niepewność wyników): 15 000 USD/QALY - 45 000 USD/QALY analiza wrażliwości wykazała, że model był najbardziej wrażliwy na zdefiniowanie odpowiedzi, wybór działań niepożądanych

			rzucie leczenia PBS	włączonych do modelu, horyzont czasowy i dawkę leków
--	--	--	---------------------	--

Zgodnie z wynikami raportu NICE (na podstawie modelu PenTAG; *PenTAG 2011*), dazatynib nie był w warunkach brytyjskich kosztowo-efektywny w porównaniu z imatynibem przy założeniu progu opłacalności w zakresie 20 000 – 30 000 GBP/QALY. W raporcie *PenTAG 2011* podkreślono, że oszacowanie kosztów-efektywności związane jest z wysoką niepewnością wyników z powodu charakteru choroby i dostępnych wyników klinicznych. Niepewność dotyczy głównie wpływu na długofalowe przeżycie chorych oraz kolejnych rzutów leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania dazatynibu (DAZ) w przewlekłej białaczce szpikowej (CML, PBS) w fazie przewlekłej (CP) u osób dorosłych nieleczonych wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytotoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem) w porównaniu do obecnego standardu leczenia, jakim jest imatynib (IMA). [REDACTED]

Analiza ekonomiczna zawierała:

- analizę kosztów użyteczności (DAZ vs IMA);
- analizę kosztów-efektywności (DAZ vs IMA); [REDACTED]
- analizę wrażliwości (deterministyczną oraz probabilistyczną) (DAZ vs IMA);
- wyliczenia progowych cen przedmiotowych produktów leczniczych w przeliczeniu na 1 mg dazatynibu.

Technika analityczna

DAZ vs IMA

Porównywane interwencje

- dazatynib 100 mg/1xd w I linii leczenia, a następnie nilotynib 400 mg/2xd w II linii leczenia;
- imatinib 400 mg/1xd w I linii leczenia, a następnie nilotynib 400 mg/2xd w II linii leczenia i dazatynib 100 mg/1xd (udział w II rzucie leczenia DAZ i NIL: 50% i 50%).

Horyzont czasowy

- DAZ vs IMA: 40 lat ([REDACTED] uwaga Agencji: nie jest to horyzont dożywotni - szerszy komentarz w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy, str. 43); [REDACTED]

Perspektywa

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Przedstawiono schemat PICO.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Analiza wnioskodawcy, rozdział 6.1., str. 20
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Zadeklarowana charakterystyka populacji była zgodna z projektem programu lekowego. Jednak w analizie ekonomicznej charakterystyka modelowanej populacji nie jest opisana jasno. Dane o efektywności klinicznej zaczerpnięto z abstraktu opisującego wyniki metaanalizy, w którym nie podano metodyki, zatem nie można ocenić czy (lub w jakim stopniu) populacja włączona do metaanalizy odpowiadała populacji z programu lekowego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie/tak	Populacja w analizie ekonomicznej obejmowała chorych nowozdiagnozowanych w fazie przewlekłej CML Nie: Wnioski dotyczyły wskazania „noworozpoznana przewlekła białaczka szpikowa”. Oprócz fazy przewlekłej, możliwe jest również zdiagnozowanie CML w fazie przyspieszonej albo kryzy blastycznej. Tak:

		Projekt programu lekowego, stanowiącego przedmiot Ministra Zdrowia, dotyczy wskazania „nowo zdiagnozowani w fazie przewlekłej”. W związku z powyższym populacja jest zgodna z zapisem projektu programu lekowego. Wskazanie rejestracyjne odnoszące się do noworozpoznanej choroby dotyczy dorosłych pacjentów z „noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukemia - CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Dazatynib, dawkowanie zgodne z projektem programu.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Porównano z imatynibem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu. [Redacted]
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Analiza kosztów-użyteczności [Redacted]
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	NFZ oraz NFZ+pacjent.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	W związku z małą liczebnością populacji docelowej.
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	DAZ vs IMA: badanie RCT [Redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Nie	Przyjęto horyzont 40 lat. [Redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	W horyzoncie 40 lat.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Przeprowadzono przegląd publikacji przedstawiających użyteczności oraz uzasadniono wybór użyteczności.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	-

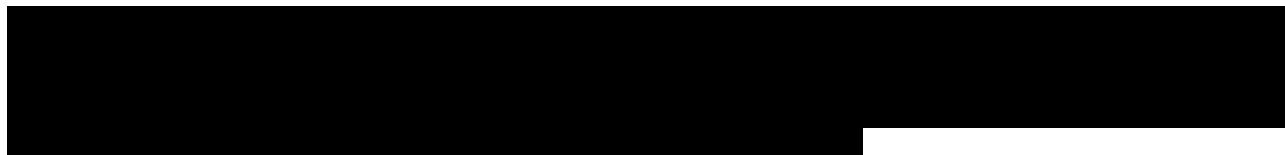
* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

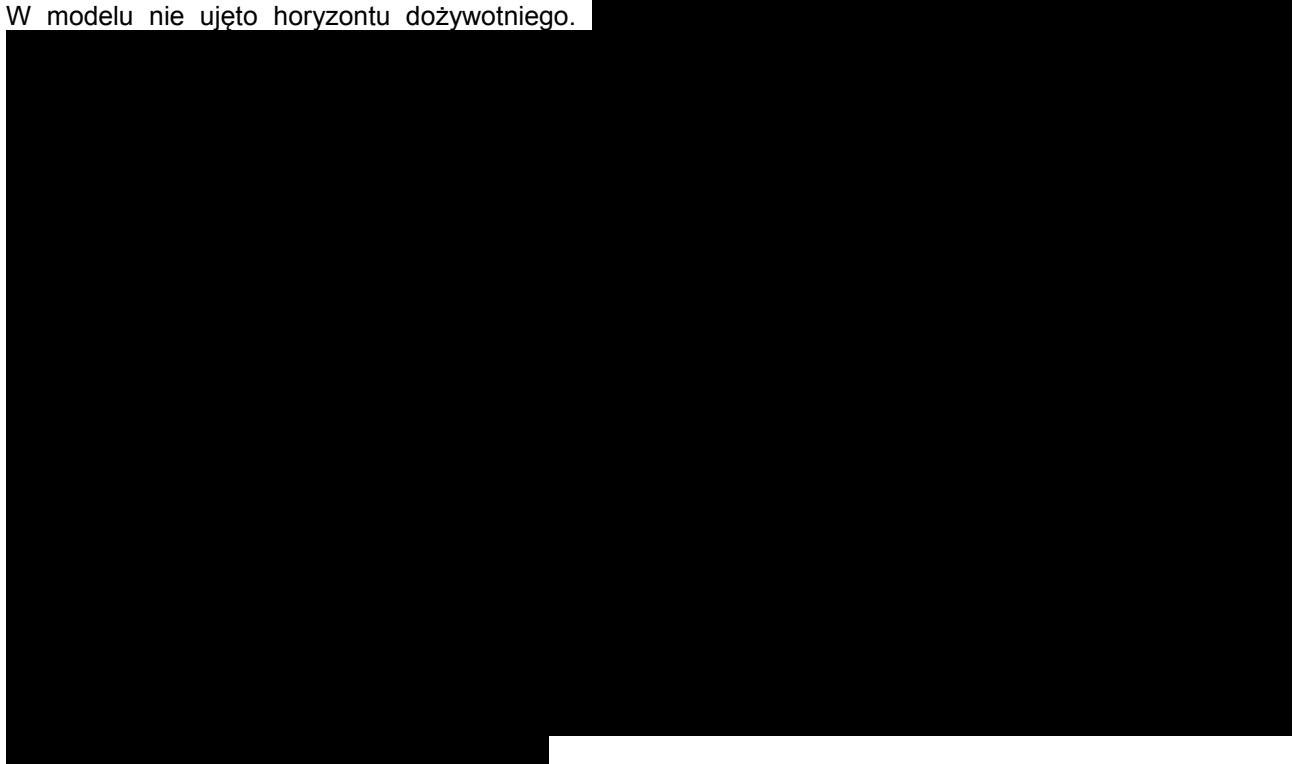
W podrozdziale niniejszym przedstawiono ocenę analizy wnioskodawcy z zaznaczeniem mocnych (+) i słabych (-) stron modelowania oraz przyjętych założeń.

1. (+) Założenia dotyczące linii leczenia



2. (-/+) Horyzont w kontekście ekstrapolacji wyników badań

W modelu nie ujęto horyzontu dożywotniego.



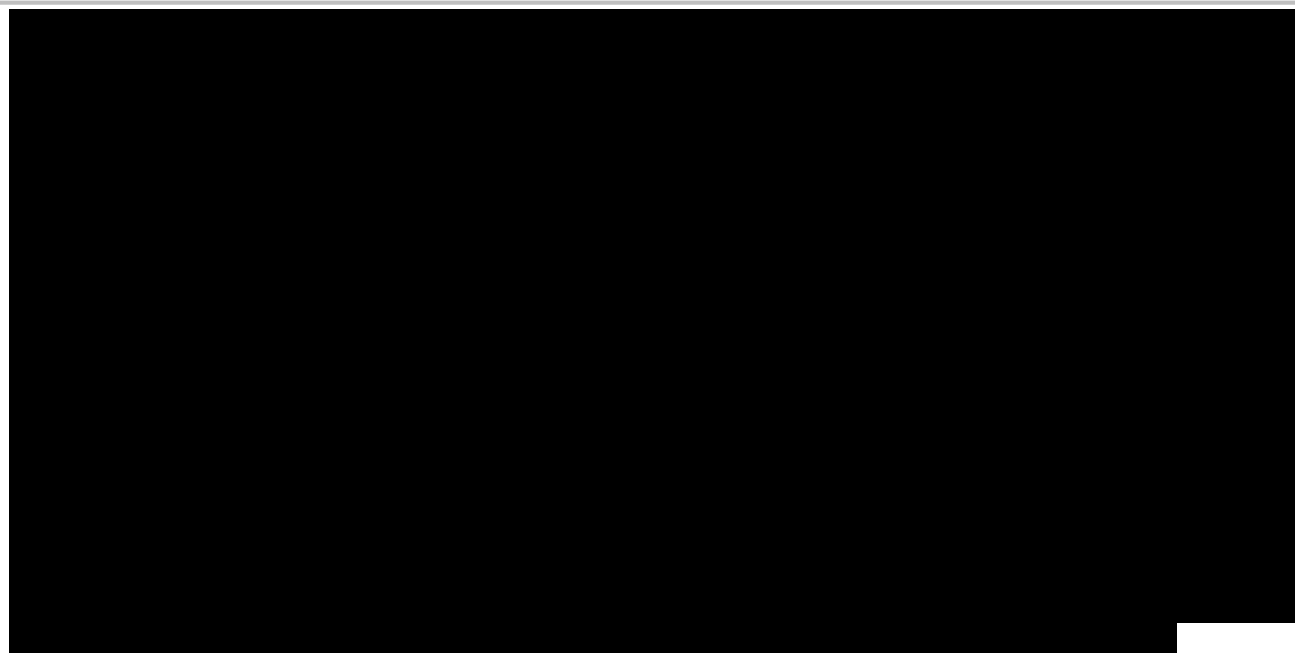


Tabela 5. Metaanaliza dotycząca wyników przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji – imatynib, pacjenci z odpowiedzią CCgR w 12. miesiącu leczenia (na podstawie *PenTAG 2011*)

Czas [miesiące od rozpoczęcia leczenia I linii]	CCgR, OS (95% CI)	CCgR, PFS (95% CI)
12 miesięcy	100 (100 - 99.3)	100 (100 - 99.3)
24 miesięcy	98.1 (98.9 - 96.5)	98.8 (99.4 - 97.4)
36 miesięcy	97.5 (98.5 - 95.9)	97.6 (98.5 - 95.9)
48 miesięcy	98 (99.3 - 95.3)	97.6 (98.5 - 95.9)
60 miesięcy	97.4 (98.6 - 94.9)	96.8 (97.9 - 95)
72 miesięcy	nie raportowano w badaniach klinicznych	95.5 (97.0 - 93.1)

OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji.

Do wartości z powyższej tabeli dopasowano krzywe wykładnicze wyznaczając parametry tych krzywych z wykorzystaniem narzędzia Solver (dodatek do oprogramowania Microsoft Office Excel), w taki sposób aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartościami z powyższej tabeli a wartościami, którą przyjmuje krzywa była możliwie minimalna. Wyznaczone w ten sposób miesięczne prawdopodobieństwo zgonu to 0,000495699, natomiast miesięczne prawdopodobieństwo progresji lub zgonu to 0,000578693. Przyjęto, że w związku z brakiem długoterminowych danych, wyznaczone prawdopodobieństwa będą stałe w czasie.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3. (-/?) Koszt nabycia dazatynibu i nilotynibu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4. (+/-) Dane kosztowe inne niż TKI

[Redacted]

5. (-/+) Walidacja wewnętrzna modelu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. (-) Wartości wejściowe do modelu nie opisane w analizie ekonomicznej

[Redacted]

7. (-) Brak dostosowania modelu do zapisów programu lekowego w kontekście kryteriów wyłączenia z programu lekowego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

8. (-) Skuteczność drugiej linii w kontekście modelowania długoterminowego

[Redacted]

9. (-) Efektywność TKI w I linii leczenia

[Redacted content]

10.(-) Efektywność TKI w II linii leczenia

[Redacted content]

11.(-) Metoda wyznaczenie progowych cen

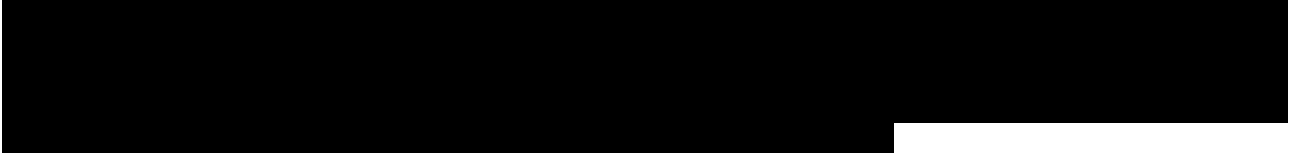
[Redacted content]

[Redacted content]

(-/+) [Redacted content]

[Redacted content]

(-) [Redacted content]

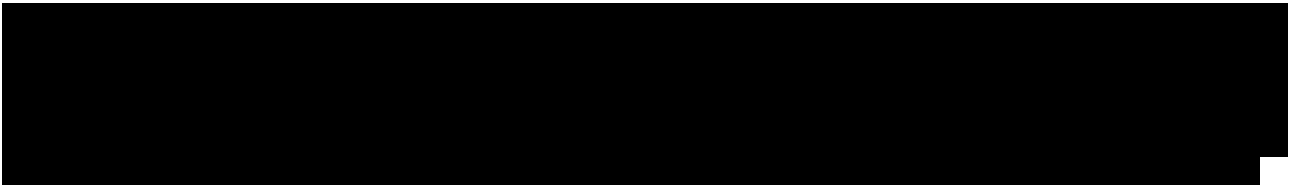


14.(+/-) Dawkowanie dazatynibu



Uwagi do analizy wrażliwości

15.(-/+) Deterministyczna analiza wrażliwości



16.(-) Probabilistyczna analiza wrażliwości



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie 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]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza kosztów-użyteczności: dazatynib vs imatynib

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Sprycel® (dazatynib) u chorych z noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w ramach programu lekowego stanowiącego przedmiot zlecenie Ministra Zdrowia. W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania dazatynib vs imatynib [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED]

W obliczeniach własnych Agencji, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Analityk Agencji przeprowadził również [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, przy założeniu rozszerzenia programu lekowego o stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji w tym wskazaniu.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego wyznaczono jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza istniejącego, stanowiącego przedłużenie aktualnej sytuacji przedmiotowych produktów leczniczych (oraz innych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu) [REDAKTOWANE] a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza nowego, wyznaczonego prognozą zmian w systemie ochrony zdrowia [REDAKTOWANE]

Populacja i wielkość sprzedaży

W analizie wnioskodawcy oszacowania dotyczące wielkości populacji docelowej przeprowadzono na podstawie polskich danych epidemiologicznych, przedstawionych w załączniku do programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. W danych tych podana została roczna zachorowalność na PBS wynosząca w Polsce od 1 do 1,6 na 100 000 osób. Określono także, że co roku odnotowuje się ponad 350 nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową w Polsce. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Obliczenia przeprowadzono w skoroszybie kalkulacyjnym (Excel), który został udostępniony AOTM.

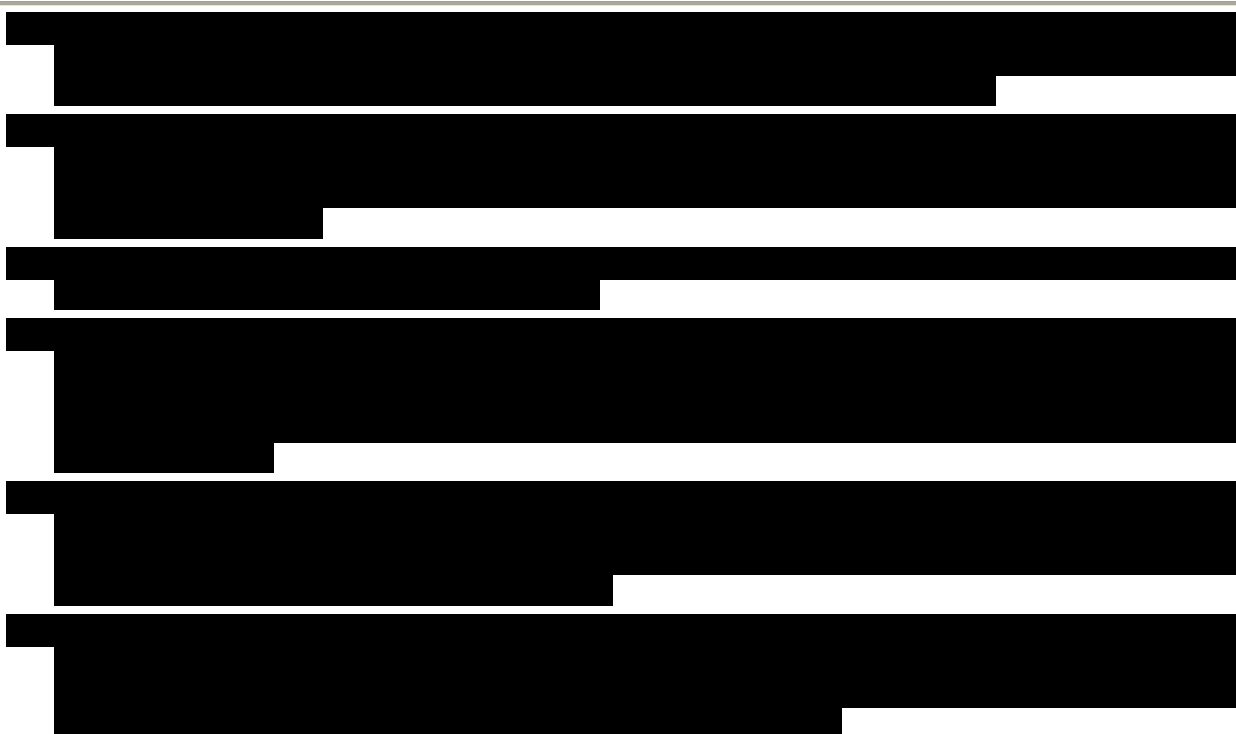
Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały wyłącznie różniące koszty terapii, stanowiące koszty analizowanych leków. Ceny poszczególnych technologii medycznych określone zostały na podstawie *Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* oraz wartości jednego punktu dla substancji czynnych określonego w oparciu o informacje dotyczące umów zawartych przez NFZ. Pominięte zostały koszt działań niepożądanych związanych z leczeniem chorych, ze względu na marginalny wpływ tej kategorii kosztów na budżet NFZ.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy odnaleziono następujące ograniczenia zidentyfikowane przez autorów tej analizy:

[Redacted]



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 23. 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?	?	Liczebność populacji nowych chorych kwalifikujących się do programu określono w parciu o dane zawarte aktualnym w programie NFZ. Niemniej jednak liczbę chorych leczonych w scenariuszu nowym dazatynibem i nilotynbem w pierwszej linii określono w oparciu o przejęcie udziałów w runku od imatynbu, przy czym dla wartości tej nie określono źródła danych. W związku z powyższym wnioskowanie na temat liczby chorych leczonych dazatynibem w scenariuszu nowym obarczone jest dużą niepewnością.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Złożono, [redacted] będzie wystarczający do określenia kierunku zachowania się rynku. Według raportu wnioskodawcy udowodniona skuteczność i profil bezpieczeństwa powodują, że dazatynib i nilotynb powinny szybko osiągnąć założoną pozycję rynkową. Jednakże należy zwrócić uwagę, że prawdopodobnie w kolejnych latach będzie narastać całkowita liczba chorych stosujących dazatynib ze względu na kumulację liczby pacjentów kontynuujących tę terapię.
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?	Nie	W analizie wykorzystano ceny leków przedstawione w Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 10/2011/DGL.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Uwzględniono, że w scenariuszu nowym do programu lekowego zakwalifikowany zostanie dazatynib oraz nilotynb stosowane w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	Objęcie refundacją dazatynibu w pierwszej linii leczenia chorych na PBS spowoduje przejęcie udziałów od imatynibu obecnie stosowanego w tym wskazaniu. [REDAKTOWANE]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	NFZ przekazał informację (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0314/W/19853/MKP) o całkowitych wydatkach na substancje czynne stosowane w przewlekłej białaczce szpikowej. Na tej podstawie nie można było określić obecnych nakładów finansowych na poszczególne leki stosowane w programie leczenia PBS.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Założenia: program lekowy, odpłatność „bezpłatnie”.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	[REDAKTOWANE]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszt leków stanowiący różnicę koszt analizowanych terapii. Pominięte zostały koszty leczenia działań niepożądanych ze względu na ich marginalny wpływ na koszty całkowite leczenia chorych (co wykazano w analizie ekonomicznej wnioskodawcy). Koszty związane z kwalifikacją chorych do programu i monitorowaniem leczenia chorych zostały zaliczone do kategorii kosztów wspólnych. Należy przy tym zwrócić uwagę, że o ile badania przeprowadzane u chorych w programie lekowym są porównywalne, to częstość ich przeprowadzania (tj. częstość wykonywania badań związanych z monitorowaniem leczenia) jest inna. W związku z tym, możliwe jest, że w wyniku objęcia finansowaniem dazatynibu i nilotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na PBS wartość punktowa rocznego ryczałtu za diagnostykę zostanie zwiększona.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	[REDAKTOWANE]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Nie	Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów w obliczeniach. Jednakże, wśród danych źródłowych wskazanych w analizie nie odnaleziono wartości dotyczącej skuteczności leczenia chorych w ramach pierwszej linii, które uwzględnione zostały w kalkulatorze wnioskodawcy.

Ocena kalkulatora (skoroszytu kalkulacyjnego udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny)

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

Poniżej przedstawiono uwagi Agencji dotyczące zidentyfikowanych niepewnych założeń z analizy BIA wnioskodawcy.

Śmiertelność

Skuteczność terapii

Wartości dotyczących skuteczności terapii użytych w analizie wnioskodawcy nie odnaleziono we wskazanych danych źródłowych. Tym samym konieczne było przeprowadzenie obliczeń własnych Agencji, które uwzględniały skuteczność terapii (tj. prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 12 miesiącu leczenia) wynikającą z badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym. W obliczeniach własnych Agencji wykorzystano średnią ważoną skuteczność terapii określoną dla poszczególnych leków, a jako wagi przyjęto liczbę chorych włączonych do badania. W przypadku terapii imatynibem przyjęto skuteczność na poziomie 65%, a dla dazatynibu oraz nilotynibu założono, że wartość ta będzie na tym samym poziomie i wyniesie ok 79% (przedstawione wartości procentowe dotyczą odsetka chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12 miesiącu leczenia). Uwzględnienie tych wartości skutkuje

Jednocześnie, w analizie wnioskodawcy pominięte zostały inne aspekty związane ze oceną skuteczności terapii, przeprowadzaną zgodnie z kryteriami wykluczenia z proponowanego programu *Leczenia przewlekłej białaczki szpikowej*, takie jak brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku, czy też brak częściowej odpowiedzi cytologicznej po 6 miesiącach (Ph+>35%).

Nie uwzględnienie wskazanych powyżej danych jest podejściem upraszczającym analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Pacjenci z populacji docelowej kontynuujący obecną terapię

W BIA wnioskodawcy nie przedstawiono wyników ponoszonych przez płatnika publicznego na obecnie leczonych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, a także chorych kontynuujących terapię w horyzoncie czasowym analizy. W związku z tym wyniki analizy wnioskodawcy dotyczą wyłącznie wydatków płatnika na leczenie nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię pierwszej linii. Założenie to nie wpływa jednak na inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet. Zgodnie z danymi dostarczonymi przez NFZ (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0314/W/19853/MKP) liczba chorych leczonych w programie lekowym leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2010 r wyniosła 1 636, 1 737 osób w 2011 r. oraz 1 648 chorych do czerwca 2012 r. (liczba unikalnych nr PESEL).

Całkowita liczebność populacji docelowej

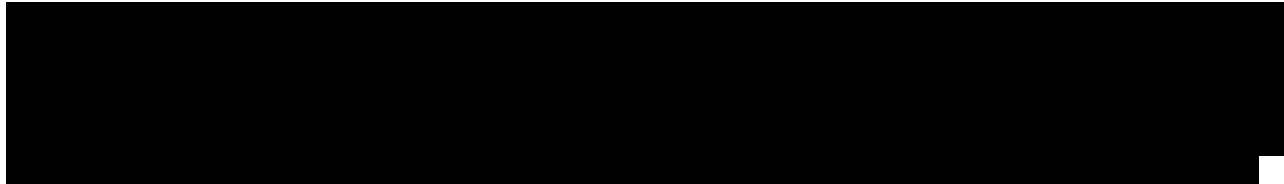
W analizie BIA wnioskodawcy liczebność populacji, kwalifikującej się do leczenia w ramach pierwszej linii terapii oszacowano na

Jednocześnie, eksperci kliniczni podają różne oszacowania – populacja ta wynosi od 200 do nawet 760 chorych rocznie. W rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji przedstawiono wyniki analizy BIA przy uwzględnieniu zachorowalności równej 200 i 760 chorych rocznie.

Odsetek chorych leczonych dazatynibem w scenariuszu nowym

Ceny leków uwzględnionych w analizie

W analizie wnioskodawcy do obliczeń uwzględnione zostały ceny leków określone w oparciu o *Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2011/DGL). Ceny te nie są obecnie obowiązujące, w związku z czym w rozdziale 5.3.2 przedstawione zostały Obliczenia własne Agencji uwzględniające aktualne wyceny poszczególnych leków uwzględnionych w analizie. Uwzględniono przy tym ceny leków zgodne z zapisami Ustawy o refundacji (tj. ceny hurtowe brutto uwzględniające 6% marżę hurtową w 2013 r. oraz 5% marżę w 2014 r.).



5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniższa tabela przedstawia oszacowane w analizie wnioskodawcy liczebności populacji docelowej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████ ██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	████████████████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████



Obliczenia wykonane w analizie BIA wnioskodawcy oparto na oszacowaniach dotyczących liczebności populacji docelowej (zobacz tabela powyżej; szczegóły metodyki wyznaczenia liczebności przedstawiono w części *Populacja i wielkość sprzedaży* w rozdziale 5.1. Poniższe wykresy przedstawiają liczebności pacjentów włączonych do programu lekowego ██████████, w podziale na poszczególne linie terapii oraz chorych leczonych analizowanymi lekami w scenariuszu istniejącym oraz nowym.



Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wnioskodawcy wpływu na budżet płatnika publicznego w ujęciu scenariusza istniejącego.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów		



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametry uwzględnione w obliczeniach	Koszty całkowite w scenariuszu nowym		Koszty nabycia dazatynibu w scenariuszu nowym		Zmiana inkrementalna	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) poszerzenia programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” o stosowanie dazatynibu oraz nilotynibu w pierwszej linii leczenia chorych. Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy koszty inkrementalne

[Redacted text]

W przypadku parametrów dotyczących skuteczności leczenia chorych w ramach pierwszej linii terapii w analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały wartości, których nie odnaleziono we wskazanych danych źródłowych.

[Redacted text]

W wyniku przeprowadzenia korygujących obliczeń Agencji, które uwzględniły aktualne obowiązujące ceny leków oraz skuteczność terapii na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, otrzymano, że koszt inkrementalny

[Redacted text]

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia badające zakres maksymalnych oraz minimalnych wydatków płatnika publicznego.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti nie zgłosili uwag do zapisów przedmiotowego programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Założenia analizy racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w większości zalecają stosowanie imatynibu. Jedynie amerykańskie wytyczne NCCN z 2012 wskazują na możliwość zastosowania jednego z trzech leków w pierwszej linii leczenia: imatynibu, dazatynibu lub nilotynibu (kategoria 1. NCCN, co oznacza, że rekomendacja oparta została na wysokiej jakości dowodach naukowych). Pozostałe wytyczne zalecają stosowanie dazatynibu w drugim rzucie terapii, po niepowodzeniu leczenia imatynibem. Należy przy tym zwrócić uwagę, że rejestracja analizowanego wskazania dla dazatynibu (w leczeniu pierwszej linii PBS w fazie przewlekłej) nastąpiła 21 października 2010 r. na terenie Unii Europejskiej oraz 28 października 2010 r. w Stanach Zjednoczonych Ameryki. W związku z powyższym brak rekomendacji dotyczących stosowania dazatynibu w pierwszej linii leczenia w większości odnalezionych wytycznych wynikać może z braku aktualizacji tych wytycznych w świetle nowych wskazań rejestracyjnych leku.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera tabela w rozdziale 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnalezione kanadyjskie oraz australijskie rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Sprycel odnoszą się pozytywnie do finansowania przedmiotowej technologii lekowej. W stanowisku brytyjskiej organizacji NICE rekomendowano niefinansowanie dazatynibu w pierwszej linii leczenia chorych na PBS ze względu na zbyt wysoki współczynnik ICER (ok 300 000 £) znacznie przekraczający próg opłacalności.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera poniższa tabela.

Tabela Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Wielka Brytania, NICE, 2012	Dazatynib w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej	Zalecenia: nie rekomenduje finansowania Uzasadnienie: Wykazano, że dazatynib oraz nilotynib są skuteczniejsze od imatynibu w zakresie zastępczych wyników zdrowotnych (surogaty punktów końcowych). Jednocześnie nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających różnicę w skuteczności terapii dazatynibem i nilotynibem. Stwierdzono także, że współczynnik kosztów-efektywności dla dazatynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia (ok 300 000 £) znacznie przekracza zakres opłacalności przyjęty w Wielkiej Brytanii, w związku z czym nie jest uzasadnione refundowanie terapii tym lekiem. Źródło: rek_fin_dazatynib_NICE_2012
Kanada, Ontario, 2012	Dazatynib w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej	Zalecenia: rekomendowanie finansowania Uzasadnienie: Dazatynib w dawce 100 mg dziennie można stosować u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej. W czasie całej terapii fazy przewlekłej PBS u jednego chorego możliwe jest zastosowanie dwóch spośród trzech leków TKI: dazatynibu, imatynibu, nilotynibu, w przypadku gdy w czasie 3 miesięcy leczenia początkowego danym lekiem wystąpią działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. Źródło: rek_fin_dazatynib_Ontario_2012
Australia, PBAC, 2011	Dazatynib w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej	Zalecenia: rekomendowanie finansowania Uzasadnienie: Pozytywną rekomendację refundacyjną dla dazatynibu w leczeniu pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej, wydano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej z imatynibem. Stwierdzono, że skuteczność tych terapii jest porównywalna (wykazano lepszą skuteczność dazatynibu w zakresie CCyR ang. complete cytogenetic response – całkowita odpowiedź cytogenetyczna) i ma odmienny profil bezpieczeństwa. Zwrócono uwagę, że terapia imatynibem związana była z większą liczbą działań niepożądanych, podczas gdy leczeniu dazatynibem towarzyszyło więcej działań w stopniu toksyczności 3 lub 4. Stwierdzono również, że terapia dazatynibem jest nie gorsza od leczenia nilotynibem. Źródło: rek_fin_dazatynib_PBAC_2011

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dazatynibu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Stany Zjednoczone Ameryki	NCCN, 2012	+			Preferowany w leczeniu pierwszej linii u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki bądź hiperglikemią w przeszłości.
	Polska	Panel ekspertów, 2011	+			Nie wskazują szczególnej populacji chorych.
	Afryka południowa	SASH, 2011			+	Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia (szczególnie u chorych z zapaleniem trzustki bądź cukrzycą), po niepowodzeniu terapii imatynibem.
	Europa	European LeukemiaNet, 2010			+	Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem.
	Europa	ESMO, 2010			+	Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem.
	Polska	PUO, 2009			+	Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem.
	Wielka Brytania	AHRQ, 2007			+	Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem.
acje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE, 2012			+	Brak opłacalności terapii

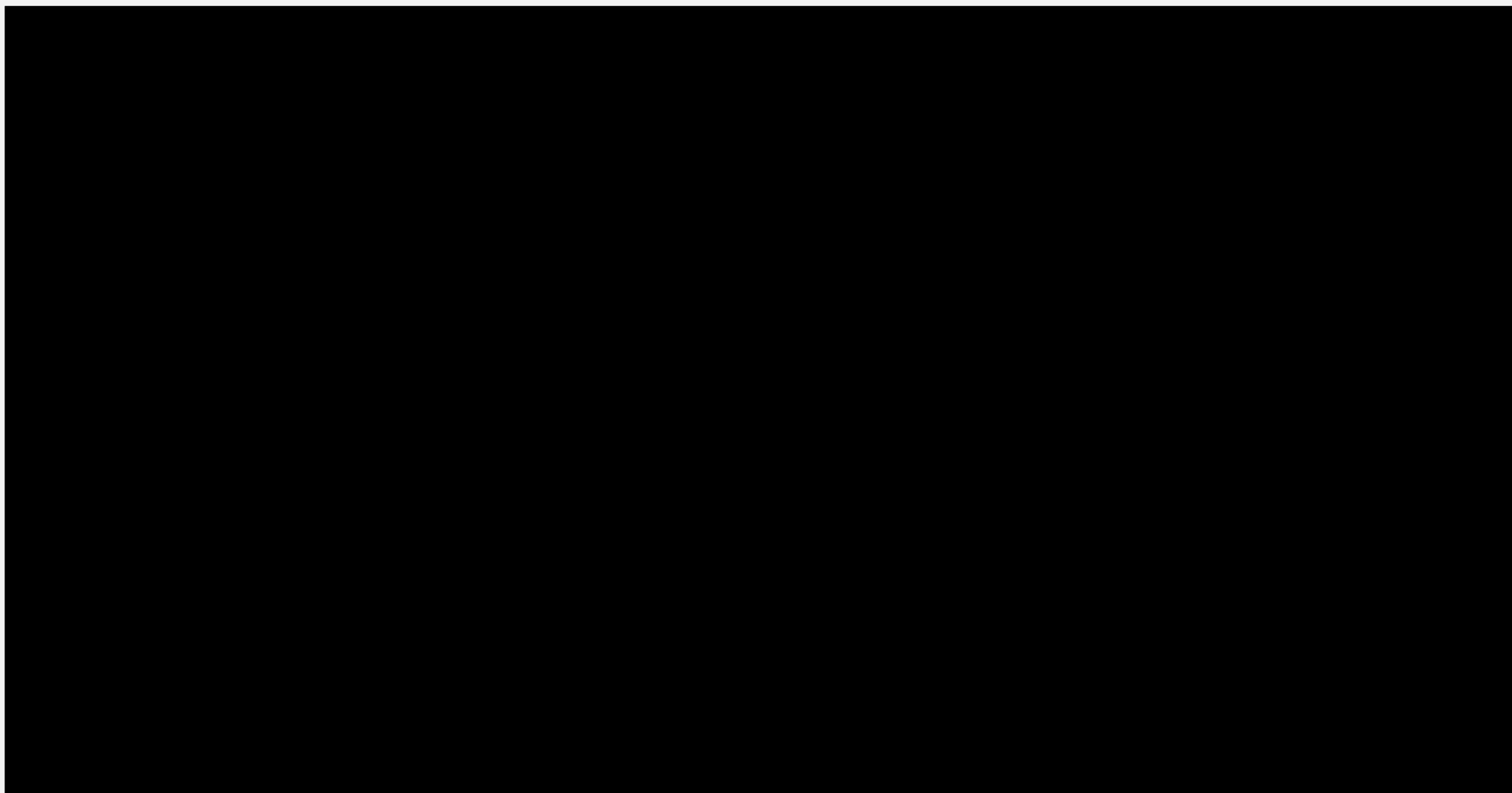
	Kanada	Ontario, 2012	+			Nie określono
	Australia	PBAC, 2011	+			Dazatynib jest nie gorszy niż nilotynib i imatynib w leczeniu pierwszej linii chorych na PBS w fazie przewlekłej

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



Tabela Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

A large black rectangular area representing a redacted table. The table content is completely obscured by a solid black fill.



**Sprycel® jest refundowany w Polsce w przewlekłej białaczce szpikowej w drugiej linii leczenia chorych, a nie jest finansowany w pierwszej linii.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania dazatynibu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	Dazatynib podobnie jak imatynib i nilotynib to standard leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową we wszystkich fazach choroby.	Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w tym dazatynibu to przełom w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z uwagi na bardzo dobre wyniki leczenia.
[REDACTED]	<p>W porównaniu z imatynibem (IM) stosowanym dotychczas jako „złoty standard” w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną PBS, dazatynib jest lekiem silniejszym i aktywnym w większości mutacji BCR-ABL opornych na IM.</p> <p>DASISION badanie RCT III fazy porównujące skuteczność IM i dazatynibu u pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej (CP) wykazało, że w grupie otrzymującej dazatynib pacjenci osiągają szybsze i głębsze odpowiedzi na leczenie. W badaniu DASISION (...) po 18 miesiącach obserwacji stwierdzono istotnie większy odsetek większych odpowiedzi molekularnych (MMoR) w grupie leczonej dazatynibem (56%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi IM (37%, p<0,0001). W grupie leczonej dazatynibem obserwowano również istotnie większy odsetek całkowitych odpowiedzi molekularnych (CMoR) (BCR-ABL<0,0032%) – 13% niż w grupie otrzymującej IM – 7% (p=0,0119). Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) i MMR była istotnie krótsza w grupie leczonej dazatynibem. Transformację do zaawansowanych faz choroby (...) obserwowano rzadziej w grupie leczonej TKI II generacji (6 chorych – 2,3%)w porównaniu do grupy otrzymującej IM (9 chorych – 3,5%). Obydwa badane leki były dobrze tolerowane, większość obserwowanych objawów niepożądanych miała 1-2 stopień nasilenia wg WHO. Większość nie hematologicznych objawów takich jak: nudności, wymioty, zapalenie mięśni, wysypka, obrzęki częściej obserwowano wśród chorych leczonych IM. Powiększenie jamy płucnej obserwowano tylko u chorych leczonych dazatynibem (2% - stopień 1, 1,9% stopień 2 i <1% stopień 3). Spośród objawów hematologicznych neutropenia pojawiała się z podobną częstością w obydwu badanych grupach, natomiast małopłytkowość obserwowano częściej w grupie leczonej dazatynibem. Po 24 miesiącach obserwacji działania niepożądane były przyczyną odstawienia leku u 6% pacjentów leczonych dazatynibem i 4% chorych otrzymujących IM.</p> <p>Podsumowując dotychczasowe obserwacje z badania DASISION można stwierdzić, że dazatynib jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym u pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej. Na podstawie wyników badania DASISION FDA i EMA zaaprobowały dazatynib jako lek I linii u chorych na PBS CP.</p>	<p>W czasie wieloletniej obserwacji pacjentów leczonych IM od momentu rozpoznania PBS stało się jasne, że osiągnięcie CCyR i MMoR chroni chorych przed progresją do bardziej zaawansowanych faz białaczki – akceleracji i kryzy blastycznej (AP i BC). Dlatego też istotnym celem terapii PBS jest jak najszybsze osiągnięcie obu rodzajów odpowiedzi. Wyniki randomizowanego badania DASISION wskazują na większy odsetek odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych, oraz mniejsze ryzyko progresji do AP i BC u pacjentów leczonych dazatynibem. W mojej opinii dazatynib powinien być jednym z trzech leków (poza imatynibem i nilotynibem) dostępnym dla pacjentów z PBS CP w pierwszej linii leczenia.</p>

Eksperti nie wskazali argumentów przeciw finansowaniu świadczenia w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych.

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wniosków o objęcie refundacją następujących produktów leczniczych:

- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 50 mg, opakowanie 60 tabl., kod EAN 5909990621354;**
- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818631;**
- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 100 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990671601;**
- **Sprycel® (dazatynib), tabletki 140 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818655;**

w leczeniu nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej* zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 18 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15386-4/JS/12 (data wpływu do AOTM 19 czerwca 2012 r.).

Problem zdrowotny

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

Zapadalność na PBS zawiera się w granicach od 1 do 1,5 zachorowań na 100 000 osób rocznie. Stanowi ona około 15% diagnozowanych białaczek. Mediana wieku zachorowania wynosi około 50 lat. Stwierdza się nieco częstsze zachorowania u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań obserwuje się w 3. i 4. dekadzie życia..

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu są inne kinazy tyroninowe a mianowicie nilotynib i imatynib. Aktualnie w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania w ramach programu lekowego finansowany jest jedynie imatynib. W AOTM trwają prace nad oceną nilotynibu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym. Włączył do niego publikacje dotyczące badania: DASISION (porównanie DAZ i IMA). W związku z brakiem badania, które *head to head* porównywałoby DAZ i NIL zdecydowano się na porównanie obu interwencji wykorzystując do tego celu badanie DASISION i ENESTnd (porównanie NIL vs IMA). Porównanie przeprowadzono metodą Buchera.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie:

- odpowiedzi cytogenetycznej, którą uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA; liczba chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies.(pierwszorzędowy punkt końcowy badania) i całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. była istotnie statystycznie większa w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA, odpowiednio: RR=1,16 [95%CI: 1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [95%CI: 6; 34] oraz RR=1,17 [95%CI: 1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [95%CI: 6; 22]; również istotnie statystycznie większy był odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 9., 6. i 3. miesiącu terapii w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA i w grupie o niskim ryzyku cytogenetycznym;
- prawdopodobieństwa osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej, które było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA po 12 miesiącach leczenia – RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], p<0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], p<0,0001, NNT=6 [95% CI: 4; 11]; istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął większą odpowiedź molekularną również w 9, 6 i 3 miesiącu badania oraz w grupie o niskim i umiarkowanym ryzyku.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na **brak różnic pomiędzy** obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- liczba zgonów RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na;

- przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na;
- prawdopodobieństwo progresji choroby: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu bezpośrednim dazatynibu (DAZ) z imatynibem (IMA) – wykazano istotne statystycznie różnice odnośnie:

- odsetka chorych z większą odpowiedzią molekularną, który był większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA: RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], p<0,001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], p<0,001; NNT=6 [95%CI: 4; 12];

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi DAZ vs IMA w 24 miesięcznym okresie obserwacji odnośnie:

- przeżycia całkowitego (95,3% vs 95,2%) i liczby zgonów (16% vs 14%);
- prawdopodobieństwa progresji choroby: RR=0,46;
- prawdopodobieństwa potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w grupach leczonych DAZ i IMA, odpowiednio: RR=1,08 i RR=1,05;
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż leczenie DAZ powodowało: retencję płynów (RR=0,58), obrzęk powierzchowny (RR=0,30) i wysypkę (RR=0,64) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43) i wymioty (RR=0,48);

Wyniki **porównania pośredniego** pomiędzy DAZ a NIL nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w którejkolwiek z analizowanych terapii. Jedynie w punkcie końcowym: większa odpowiedź molekularna u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym wykazano przewagę w grupie pacjentów przyjmujących nilotynib.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA w 12 miesięcznym okresie obserwacji wskazują na występowanie istotnie statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie występowania:

- zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia, które raportowano z większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA tj. trombocytopeni: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) - istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD;
- retencji płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie), w tym obrzęk powierzchowny, obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ (odpowiednio: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na oraz RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na), podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1. i 2.) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA (RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [95%CI: 8; 16]);
- zapalenia mięśni i ból mięśni oraz nudności, wymioty i wysypkę (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na **brak różnic pomiędzy** obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns, NNH=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9] p=0,002; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], p<0,001; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię stopnia 3. i 4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01; NNH=13 [95%CI: 7; 51]).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Sprycel® (dazatynib) u chorych z noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w ramach programu lekowego stanowiącego przedmiot zlecenie Ministra Zdrowia.

[Redacted]

[Redacted]

W obliczeniach własnych Agencji,

[Redacted]

Analitik Agencji przeprowadził również

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) poszerzenia programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” o stosowanie dazatynibu oraz nilotynibu w pierwszej linii leczenia chorych. Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy koszty inkrementalne

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W wyniku przeprowadzenia korygujących obliczeń Agencji, które uwzględniły aktualne obowiązujące ceny leków oraz skuteczność terapii na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, otrzymano, że koszt inkrementalny [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia badające zakres maksymalnych oraz minimalnych wydatków płatnika publicznego. Wydatki te wyniosły [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti nie zgłosili uwag do zapisów przedmiotowego programu lekowego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (Poska Grupa Szpiczakowa, NCCN) dotyczące zastosowania dazatynibu w I linii leczenia PBS oraz 5 rekomendacji negatywnych, które w większości zalecały stosowanie dazatynibu w przewlekłej białaczce szpikowej ale w II linii po niepowodzeniu leczenia imatynibem.

Odnaleziono 3 rekomendacje finansowe z których jedna (NICE) ze względu na brak opłacalności terapii nie rekomendowała finansowania przedmiotowej technologii medycznej natomiast dwie pozostałe były rekomendacjami pozytywnymi.

Uwagi dodatkowe

Uzgodniony projekt programu "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej" zakłada wprowadzenie nowej populacji pacjentów – tj. chorych po allogeniczej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby. Przekazane przez podmiot odpowiedzialny wraz z wnioskiem analizy HTA obejmują wyłącznie zastosowanie dazatynibu u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową, tj. wskazania zgodnego z wnioskiem.

Zgodnie z art. 35 ust. 5 ustawy o refundacji analiza weryfikacyjna zawiera w szczególności ocenę analiz przekazanych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją. W związku z powyższym w niniejszej analizie weryfikacyjnej nie odniesiono się do populacji chorych po allogeniczej transplantacji szpiku u których nastąpiła wznowa choroby.

13. Źródła

Allan 1995	Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. <i>Lancet</i> 1995;345(8962):1392-7.
BMS 2009	Bristol-Myers Squibb. Dasatinib, high dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. 2009. NICE WaveR. AIC. (nie dostępne w trakcie prac w Agencji)
ChPL_EMA_Sprycel	Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel (dasatynib)
Cortes 2010	Cortes JE, Jones D, O'Brien S et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(3):398-404.
DASISION	Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Brad-ley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
DASISION	Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Kassack Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). <i>Blood</i> . 2011 Dec 9.
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>lung cancer</i> . <i>Lung Cancer</i> 2008;62(3):374-80.
Druker 2006	Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 2006;355(23):2408-17.
ELN	Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Si-monsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27(35):6041-51.
ENESTnd	Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
ENESTnd	Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, Goh YT, Rosti G, Nakamae H, Gallagher NJ, Hoenekopp A, Blakesley RE, Larson RA, Hughes TP. 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. <i>Lancet Oncol</i> . 2011 Sep;12(9):841-51.
ENESTnd	Nakamae H, Shibayama H, Kurokawa M, Fukuda T, Nakaseko C, Kanda Y, Nagai T, Ohnishi K, Maeda Y, Matsuda A, Amagasaki T, Yanada M. Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the Japanese subgroup of ENESTnd. <i>Int J Hematol</i> .
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm [stan na 05.01.2012 r.].
Hellmann 2008	Hellmann A. Przewlekła białaczka szpikowa. w Dmoszyńska A et al. [red] Podstawy hematologii. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. Lublin 2008 str. 345-361
Hellmann 2011	Hellmann A et al. Przewlekła białaczka szpikowa. w Szczeklik A [red] Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1575-1579
Hintringer 2011	Hintringer K. Dasatinib (Sprycel®) for the 1st-line treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment (LBI-HTA). DSD: Horizon Scanning in Oncology 17. 2011. www.hta.lbg.ac.at [stan na 15.12.2011 r.].
Hochhaus 2009	Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Müller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA; IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. <i>Leukemia</i> 2009;23(6):1054-61.

Kantarjian 2010	Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pa-squini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Sza-trowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2010;362(24):2260-70.
LRIG 2006	Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG). Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer: Evidence review group report. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11714/35177/35177.pdf 2006 [stan na 31.05.2011 r.], http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1640.pdf [stan na 13.01.2012 r.].
Martin 2008	Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG, Foroni L, Rezvani K, Bua M, Dazzi F, Pavlu J, Klammer M, Kaeda JS, Goldman JM, Apperley JF. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. <i>Blood</i> . 2008;112(12):4437-44.
McCormack 2011	McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lympho-blastic leukaemia. <i>Drugs</i> . 2011 Sep 10;71(13):1771-95
Mealing 2010	Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J, Davis C. Comparative efficacy of first line treatment of chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando 2010, poster III-215.
NICE 2006	Erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer NICE technology appraisal guidance 162 2011. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA162Guidance.pdf [stan na 15.02.2012 r.].
NICE 2011	Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter 2011. NICE. www.nice.org.uk [stan na 15.12.2011 r.]
O'Brien 2003	O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 2003;384(11):994-1004.
PBAC 2011_D	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dasatinib, tablets, 20 mg, 50 mg, 70 mg and 100 mg, Sprycel® - July 2011. http://www.health.gov.au [stan na 15.12.2011 r.],
PBAC 2011_N	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Nilotinib, capsule, 150 mg, Tasigna® - July 2011. http://www.health.gov.au [stan na 15.12.2011 r.],
PenTAG 2009	Peninsula Technology Assessment Group. Dasatinib and Nilotinib for imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia: A systematic review and economic evaluation. 2009. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12029/46136/46136.pdf [stan na 16.01.2012 r.].
PenTAG 2011	Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter 2011. NICE. www.nice.org.uk [stan na 15.12.2011 r.]
rek_fin_dazatynib_NICE_2012	Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). Issued: April 2012 NICE technology appraisal guidance 251. www.guidance.nice.org.uk/ta251
rek_fin_dazatynib_Ontario_2012	Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications. Ontario 29 May 2012. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf
rek_fin_dazatynib_PBAC_2011	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Product: Dasatinib, tablets, 20 mg, 50 mg, 70 mg and 100 mg, Sprycel®. Sponsor: Bristol-Myers Squibb Pty Ltd. Date of PBAC Consideration: July 2011. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-dasatinib-july11 PBAC 2011
rek_klin_PBS_AHRQ_2007	Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia. AHRQ 2007. http://guideline.gov/content.aspx?id=11991
rek_klin_PBS_ELN_2010, rek_klin_PBS_ELN_2009	Recommendations from the European LeukemiaNet for the Management of chronic myeloid leukemia (CML). European LeukemiaNet 2010 Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. <i>J Clin Oncol</i> 2009, 27 (35): 6041-6051. European LeukemiaNet

	2009
rek_klin_PBS_ESMO_2010	Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v165–v167, 2010. ESMO 2010
rek_klin_PBS_NCCN_2012	Chronic myeloid leukaemia Version 1.2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN.org 2012
rek_klin_PBS_Polskie_uzgodnienia_ekspertow_2011	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w 2011 roku — dokument dotyczący polskich uzgodnień. Hematologia 2011, tom 2, supl. B, 8–11
rek_klin_PBS_PUO_2009	Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r. Nowotwory mieloproliferacyjne. Andrzej Hellmann, Maria Bieniaszewska, Witold Prejzner. PUO 2009
rek_klin_PBS_SASH_2011	Recommendations for the management of adult chronic myeloid leukaemia in South Africa. S Afr Med J 2011;101:840-846. South African Society of Haematology 2011.
Roy 2006	Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: Historical comparison between two phase 3 trials. Blood 2006;108(5):1478-84.
Saglio 2010	Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-9.
Szabo 2010	Szabo SM, Levy AR, Davis C, Cortes J et al.. A multinational study of health state preferences values associated with chronic myelogenous leukemia. Value in Health 2010;13(1):103-11.
Tabberer 2006	Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th Annual European Congress; 2006:abstract.

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa grudzień 2011.
- Zal. 2. ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa grudzień 2011.
- Zal. 3. ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza ekonomiczna. Analiza kosztów-użyteczności. HealthQuest. Warszawa luty 2012
- Zal. 4. ██████████ Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest. Warszawa luty 2012.
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na realizację programu lekowego leczenia dazatynibem (Sprycel) przewlekłej białaczki szpikowej (PBS) w pierwszym rzucie leczenia.