



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tasigna (nilotynib)
we wskazaniu:
ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0)
z obecnością mutacji V299LL

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.47.2020

Data ukończenia: 27 maja 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem: nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Europharm Limited, ARIAD Pharma Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited, ARIAD Pharma Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited, ARIAD Pharma Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia)
ALL Ph+	ALL z obecnością chromosomu Philadelphia
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AP-CML	faza akceleracji CML
B-ALL	ALL z komórek B (B-cell acute lymphoblastic leukemia)
BP-CML	faza przełomu blastycznego CML
CHR	pełna odpowiedź hematologiczna
CML	przewlekła białaczka szpikowa (chronic myeloid leukemia)
CP-CML	faza przewlekła CML
CR	całkowita remisja (complete remission)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
IHT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LBL	chłoniak limfoblastyczny (lymphoblastic lymphoma)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MaHR	większa odpowiedź hematologiczna
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna
MMR	większa odpowiedź molekularna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEL	brak dowodów białaczki
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PFS	przeżycie bez progresji choroby (progression-free survival)
PUO	Polska Unia Onkologii
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	Instrument podziału ryzyka (risk sharing scheme)
T-ALL	ALL z komórek T
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Dodatkowe informacje.....	11
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	13
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	14
6. Konkurencyjność cenowa	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
8. Piśmiennictwo	20
9. Załączniki.....	21
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	21

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.05.2020 r., znak PLD.4530.1093.2020.AK (data wpływu do Agencji 05.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Tasigna (nilotinib)**, kapsułki á 200 mg, we wskazaniu: **ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Rozpoznanie u pacjenta ALL Ph+ w 06.2013,
- U pacjenta zastosowano:
 - PALG ALL6 (brak efektu),
 - dazatynib (całkowita remisja genetyczna i częściowa molekularna),
 - allogeniczny przeszczep szpiku (dawca rodzinny)
- Aktualnie wznowa choroby,
- Stwierdzono mutację V299L w domenie kinazowej BCR-ABL.

Produkt leczniczy Tasigna (nilotinib) nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11) produkt leczniczy Tasigna aktualnie jest refundowany w programie lekowym B.14. „*Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)*”.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph+ z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Częstość występowania podtypu ALL Ph+ zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów, wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych.

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem TKI, specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego BCR-ABL1. Według PTOK 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2013].

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

W związku z powyższym sprawdzono również referencje odnalezionych wytycznych klinicznych (szczegółowo opisane w rozdz. 5 niniejszego opracowania), jednakże żadna referencja nie dotyczyła wnioskowanej populacji i nie mogła zostać włączona do przedmiotowego opracowania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tasigna. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L po wznowie.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z powyższym komparator przyjęto na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz obwieszczenia MZ.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej ICD-10: C91.0 w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków, ale żadna z substancji nie jest wymieniona w wytycznych jako możliwy komparator. Dodatkowo, w ramach programu lekowego B65. „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) u pacjentów z Ph+ refundowany jest dazatynib, który u pacjenta już zastosowano.

Polskie wytyczne PTOK 2013 nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania nilotinibu we wnioskowanej populacji, jedynie wskazują, że należy stosować inhibitory TKI. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku wznowy oraz nie odnoszą się do mutacji V299L. Również wytyczne PALG 2018 nie wskazują algorytmu postępowania u chorych z ALL Ph+ po wznowie.

Europejskie wytyczne ESMO 2016 wskazują, że w przypadku pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ można zastosować: inhibitory TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib, nilotinib), blinatumomab (w przypadku B-ALL), inotuzumab (w przypadku B-ALL) lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-SCT). Jednakże wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do mutacji V299L.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 u pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ zalecają m. in. stosowanie inhibitorów TKI, a w przypadku obecności mutacji V299L można zastosować nilotinib lub ponatynib (przy obecności mutacji V299L przeciwwskazany jest dazatynib i bosutynib).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W świetle powyższego w ramach niniejszego opracowania jako technologię alternatywną dla leczenia nilotinibem przyjęto ponatynib.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Tasigna wyniesie [REDAKTOWANE]. Koszt jednego opakowania wg zlecenia MZ wynosi [REDAKTOWANE]. Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy wskazania off-label dla leku Tasigna dawkowanie przyjęto na podstawie zlecenia MZ., tj. 2 x dziennie 400 mg.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Tasigna wyniesie 32 662,60 zł.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Koszt 3-miesięcznej terapii ponatynibem, alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii, wynosi: [REDAKTOWANE]. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z uwagi na brak innych danych cenowych z analizy weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku lclusig (nr OT.4351.21.2016). Jednak należy zaznaczyć, że jest to jedynie propozycja cenowa podmiotu odpowiedzialnego, a nie rzeczywista cena technologii alternatywnej.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby być zastosowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet. Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii produktem Tasigna na 1 pacjenta przedstawiono powyżej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.05.2020 r., znak PLD.4530.1093.2020.AK (data wpływu do Agencji 05.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Tasigna (nilotinib)**, kapsułki á 200 mg, we wskazaniu: **ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Rozpoznanie u pacjenta ALL PH+ w 06.2013,
- U pacjenta zastosowano:
 - PALG ALL6 (brak efektu),
 - dazatynib (całkowita remisja genetyczna i częściowa molekularna),
 - allogeniczny przeszczep szpiku (dawca rodzinny)
- Aktualnie wznowa choroby,
- Stwierdzono mutację V299L w domenie kinazowej BCR-ABL.

Produkt leczniczy Tasigna (nilotinib) nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11) produkt leczniczy Tasigna aktualnie jest refundowany w programie lekowym B.14. „*Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)*”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph+ z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph-.

ALL Ph+

Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

[Źródło: OT.422.64.2019]

Mutacje domeny kinazowej BCR-ABL

Wkrótce po pojawieniu się imatynibu, pierwszego inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitor) BCR-ABL, okazało się, że komórki z chromosomem Ph mogą rozwijać się w taki sposób, który umożliwia im uniknięcia inhibicji wywołanej przez lek. Od czasu wystąpienia pierwszych przypadków oporności na imatynib, identyfikuje się punktowe mutacje w domenie kinazy BCR-ABL (m. in. mutacja V299L), zaburzające lub całkowicie znoszące wiązanie leków z grupy TKI. W ostatnich latach charakteryzowano biologiczną i kliniczną istotność tych mutacji, oraz opracowywano nowe TKI zachowujące skuteczność w przypadku możliwie największej liczby wariantów mutacji BCR-ABL.

[Źródło: Soverini 2011]

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

Częstość występowania podtypu ALL Ph+ zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph+ na terenie Polski są niedostępne. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 na terenie Polski roku wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczki limfoblastyczne (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Zgodnie z danymi Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych powstałemu z inicjatywy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w 2003 roku, w latach 2004-2006 zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki.

[Źródło: OT.422.64.2019]

Rokowanie

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission).

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem TKI, specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego BCR-ABL1. Według PTOK 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph+ i ALL Ph– są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

[Źródło: OT.422.64.2019]

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi NCCN 2020 rokowanie w przypadku pacjentów po nawrocie choroby wiąże się z bardzo złymi prognozami.

Dodatkowo, wystąpienie oporności na przynajmniej jeden lek z grupy TKI w trakcie leczenia (lub oporność istniejąca przed terapią) również skutkuje szczególnie złym rokowaniem. [Fielding 2013]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z <podać liczbę ekspertów, do których wystąpiono z prośbą> ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia [PTOK 2013].

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Tasigna]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tasigna (nilotyn b), kapsułki à 200 mg – opakowanie à 112 kapsułek
Wnioskowane wskazanie	ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt Tasigna jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, • pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w przełomie blastycznym, • dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.
Wnioskowane dawkowanie	2x dziennie 400 mg
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie, tj. ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L jest wskazaniem off -label.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L, u pacjentów po wznowie i po leczeniu dazatynibem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	nilotynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

W związku z powyższym sprawdzono również referencje odnalezionych wytycznych klinicznych (szczegółowo opisane w rozdz. 5 niniejszego opracowania), jednakże żadna referencja nie dotyczyła wnioskowanej populacji i nie mogła zostać włączona do przedmiotowego opracowania (szczegóły znajdują się w wytycznych NCCN 2020 na slajdzie „ALL-D 5 of 8” strona 25).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$, obserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów) występujących działań niepożądanych produktu Tasigna należą: bóle głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, wysypka, świąd, łysienie, ból mięśni i zmęczenie.

Do bardzo często ($\geq 1/10$, obserwowane u $< 5\%$ pacjentów) występujących działań niepożądanych produktu Tasigna należą: hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi), hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie

aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej nilotinib w dniach 21-22.05.2020 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL, FDA i EMA. Na stronach internetowych URPL oraz EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania nilotinibu.

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono komunikat z dnia 22.12.2017 r. dotyczący zaleceń i warunków kwalifikacji pacjentów do zaprzestania leczenia produktem leczniczym Tasigna. Do częstych zdarzeń działań niepożądanych, u pacjentów, którzy przegrali stosowanie leku Tasigna, zalicza się objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, takie jak bóle mięśni, ból kości i ból kończyn. U niektórych pacjentów wystąpiły długotrwałe objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Do częstych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Tasigna należą mielosupresja i anemia, natomiast do ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Tasigna należą blokady w sercu lub w tętnicach (zdarzenia okluzyjne w naczyniach krwionośnych i tętnicach).

[Źródła: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm590391.htm> (data dostępu: 22.05.2020 r.), OT.422.3.2018]

Ponadto na stronie FDA odnaleziono dwa raporty z 2016 oraz 2018 roku o zidentyfikowanych przez FDA nowych zdarzeniach niepożądanych dot. leku Tasigna, tj. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz mikroangiopatia zakrzepowa (oba działania niepożądane umieszczono w etykiecie informacyjnej leku Tasigna).

[Źródła: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda> (dostęp: 22.05.2020); <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (dostęp: 22.05.2020)]

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tasigna. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 18.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
 - Polska Unia Onkologii (PUO), <http://www.puo.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>.

Korzystano również z bazy publikacji medycznych Medline oraz w wyszukiwarki Google.

Odnaleziono 4 wytyczne, europejskie ESMO 2016, amerykańskie NCCN 2020 oraz polskie PALG 2018 i PTOK 2013. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ALL Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
NCCN 2020 (USA)	<u>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych i nastoletnich (od 15 r. ż.) pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)</u>										
	<i><u>Leczenie w przypadku odpornej/nawrotowej ALL PH+:</u></i>										
	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib, nilotynib, bosutynib) ± chemioterapia lub TKI ± kortykosteroidy, • blinatumomab – w przypadku B-ALL i nietolerancji/oporności na TKI, • inotuzumab ozogamycyny – w przypadku B-ALL i nietolerancji/oporności na TKI, • tisagenlecleucel – w przypadku B-ALL i pacjentów w wieku <26 r. ż. i odpornej choroby ≥ 2 nawrotów choroby u niepowodzenia dwóch TKI, • Schemat MOpAD: metotreksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon; z rytuksymabem w przypadku białaczki CD20-pozytywnej i TKI (kategoria dowodów 2b) 										
	Opcje leczenia w oparciu o profil mutacji BCR-ABL 1										
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Przeciwwskazane mutacje</th> <th>Zalecenia dotyczące leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T315I, V299L, G250E lub F317L</td> <td>bosutynib</td> </tr> <tr> <td>T315I/A, F317L/V/I/C, V299L</td> <td>dazatynib</td> </tr> <tr> <td>T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I, G250E</td> <td>nilotynib</td> </tr> <tr> <td>brak*</td> <td>ponatynib</td> </tr> </tbody> </table>	Przeciwwskazane mutacje	Zalecenia dotyczące leczenia	T315I, V299L , G250E lub F317L	bosutynib	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L	dazatynib	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I, G250E	nilotynib	brak*	ponatynib
	Przeciwwskazane mutacje	Zalecenia dotyczące leczenia									
T315I, V299L , G250E lub F317L	bosutynib										
T315I/A, F317L/V/I/C, V299L	dazatynib										
T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I, G250E	nilotynib										
brak*	ponatynib										
*Ponatynib jest opcją dla pacjentów z mutacją T315I i/lub dla pacjentów dla których żaden pozostały inhibitor TKI nie jest wskazany.											
	Po niepowodzeniu powyższego leczenia można rozważyć allo-HCT.										
	Metodyka: konsensus ekspertów i przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2A – jednogłośnie konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1) 2B – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A).										
ESMO 2016 (Europa)	Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z ALL										
	Wytyczne wskazują, że brak jest standardowego protokołu leczenia dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ALL., a najczęściej stosuje się nowe leki.										
	Dodatkowo, wytyczne wskazują, że w przypadku pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory TKI (dazatynib, imatyn b, ponatynib, nilotynib) 										

	<ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab (w przypadku B-ALL) • Inotuzomab (w przypadku B-ALL) • Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). <p>Jednocześnie wytyczne wskazują, że pacjenci którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie nilotynibem, dazatyn bem lub, pacjenci z mutacją T315I - ponatynibem.</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do pacjentów z mutacją V299L.</u></p> <p>Nie wskazano poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i konsensus ekspertów Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów: I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT II – małe badania RCT lub metaanalizy z badań RCT o niższej jakości III – prospektywne badania kohortowe IV- retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control” V – badania jednoramienne, opisy przypadków, opinie ekspertów Siła rekomendacji: A – zdecydowanie zalecane, dowody o wysokiej jakości, skuteczność interwencji przy znacznej korzyści klinicznej B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną C – można rozważyć zastosowanie, niewystarczające dowody naukowe, skuteczność interwencji lub korzyść kliniczna nie przeważa nad ryzykiem nad zdarzeniami niepożądanymi, kosztami, itd., D – generalnie nie zalecane, dowody o umiarkowanej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub negatywnym skutkom, E – nigdy nie zalecane, dowody wysokiej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub niepożądanemu punktu końcowemu.</p>
PALG 2018 (POLSKA)	<p style="text-align: center;"><u>Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych</u></p> <p>W wytycznych nie wskazano algorytmu postępowania u chorych z ALL Ph+ po wznowie.</p> <p>Metodyka: <i>nie wskazano</i> Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła rekomendacji: <i>nie korzystano</i></p>
PTOK 2013 (Polska)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych i chłoniaków limfoblastycznych</u></p> <p><u>Leczenie ALL Ph+</u></p> <p>U chorych na ALL Ph+ obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), w pierwszej kolejności imatyn b, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania nilotynibu we wnioskowanej populacji. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku wznowy oraz nie odnoszą się do mutacji V299L.</p> </div> <p>Metodyka: <i>nie wskazano</i> Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła rekomendacji: <i>nie korzystano</i></p>
<p>Skróty: allo-HSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogenic hematopoietic cell transplantation</i>); B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. <i>B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i>); TKI – inhibitory tyrozynowej kinazy (m. in. dazatyn b, imatynib, nilotynib, ponatynin); ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN – The National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PALG - Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych</p>	

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L po wznowie.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z powyższym komparator przyjęto na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz obwieszczenia MZ.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej ICD-10: C91.0 w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków, ale żadna

z substancji nie jest wymieniona w wytycznych jako możliwy komparator. Dodatkowo, w ramach programu lekowego B65. „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) u pacjentów z Ph+ refundowany jest dazatynib, który u pacjenta już zastosowano.

Polskie wytyczne PTOK 2013 nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania nilotynibu we wnioskowanej populacji, jedynie wskazują, że należy stosować inhibitory TKI. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku wznowy oraz nie odnoszą się do mutacji V299L. Również wytyczne PALG 2018 nie wskazują algorytmu postępowania u chorych z ALL Ph+ po wznowie.

Europejskie wytyczne ESMO 2016 wskazują, że w przypadku pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ można zastosować: inhibitory TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib, nilotynib), blinatumomab (w przypadku B-ALL), inotuzomab (w przypadku B-ALL) lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-SCT). Jednakże wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do mutacji V299L.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 u pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ zalecają m. in. stosowanie inhibitorów TKI, a w przypadku obecności mutacji V299L można zastosować nilotynib lub ponatynib (przy obecności mutacji V299L przeciwwskazany jest dazatynib i bosutynib).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W świetle powyższego w ramach niniejszego opracowania jako technologię alternatywną dla leczenia nilotynibem przyjęto ponatynib.

Skuteczność i bezpieczeństwo ponatynibu

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ponatynibu opisano na podstawie ChPL Iclusig.

Lek Iclusig (ponatynib) jest zarejestrowany m. in. we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi. Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę z możliwością zmniejszenia dawki lub wstrzymania podawania, a następnie wznowienia podawania lub ponownego zwiększenia dawki. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I. Badanie aktualnie trwa.

Oporność w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (AP-CML w ciągu 3 miesięcy, BP-CML/Ph+ ALL w ciągu 1 miesiąca), utratę większej odpowiedzi hematologicznej (w dowolnym momencie) lub wystąpienie mutacji domeny kinazy przy braku większej odpowiedzi hematologicznej podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem.

Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dazatynibem lub nilotynibem z powodu toksyczności pomimo optymalnego postępowania przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej dla pacjentów z CP-CML lub większej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z AP-CML, BP-CML lub Ph+ ALL.

Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR), zdefiniowana jako pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak dowodów białaczki (NEL). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL były MCyR i MMR.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności dla wszystkich pacjentów obejmowały potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i ogólną przeżywalność. Przeprowadzono również analizy post hoc oceniające zależność między większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) i większą odpowiedzią molekularną (MMR) w krótkim okresie a wynikami PFS i OS w długim okresie, utrzymaniem odpowiedzi (MCyR i MMR) po zmniejszeniu dawki oraz wynikami PFS i OS według statusu zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic.

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n=203, kohorta T315I: n=64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n=65, kohorta T315I: n=18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n=38, kohorta T315I: n = 24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Upřednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a upřednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących upředniego leczenia.

Tabela 4. Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących upředniego leczenia – ChPL Iclusig

Punkt Końcowy		Razem (N=32)	Oporni lub nietolerujący	
			R/I Kohorta (N=10)	T315I Kohorta (N=22)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej	Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
	Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Większa odpowiedź cytogenetyczna ^c % (95% CI)		47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki.

^b CHR: WBC ≤ GGN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm³, liczba płytek ≥ 100 000/mm³, brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony).

^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną.

Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.

Mediana czasu do MaHR u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL wynosiła, odpowiednio, 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,8 miesiąca), 1,0 miesiąc (zakres od 0,4 do 3,7 miesiąca) i 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów z AP-CML (mediana okresu leczenia: 19,4 miesiąca), BP-CML (mediana okresu leczenia: 2,9 miesiąca) i Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 2,7 miesiąca), wynosiła, odpowiednio, 12,9 miesiąca (zakres od 1,2 do 68,4 miesiąca), 6,0 miesięcy (zakres od 1,8 do 59,6 miesiąca) i 3,2 miesiąca (zakres od 1,8 do 12,8 miesiąca).

Dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu fazy II zależność między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa wskazuje na znaczący wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (niewydolność serca, zakrzepica tętnicza, nadciśnienie, małopłytkowość, zapalenie trzustki, neutropenia, wysypka, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności lipazy, mielosupresja, artralgia) w zakresie dawek 15 do 45 mg raz na dobę.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższych tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Tasigna (nilotynib). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Tasigna wyniesie [REDAKTOWANE]. Koszt jednego opakowania wg zlecenia MZ wynosi [REDAKTOWANE].

Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy wskazania off-label dla leku Tasigna dawkowanie przyjęto na podstawie zlecenia MZ., tj. 2 x dziennie 400 mg.

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Tasigna jest obecnie refundowany w tabeli poniżej przedstawiono cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem oszacowany wg cen z Obwieszczenia MZ.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) 200 mg, opakowanie à 112 kapsułek

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ*	[REDAKTOWANE] ^A	[REDAKTOWANE] (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	11 554,20 (opakowanie à 112 kapsułek) ^B	32 662,60 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość brutto terapii

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest ponatynib. Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: [REDAKTOWANE]

Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z uwagi na brak innych danych cenowych z analizy weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Iclusig (nr OT.4351.21.2016). Jednak należy zaznaczyć, że jest to jedynie propozycja cenowa podmiotu odpowiedzialnego, a nie rzeczywista cena technologii alternatywnej.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2016	Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw025 Published online 7 April 2016.
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2020 – January 15, 2020. www.nccn.org
PALG 2018	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r.
PTOK 2013	Giebel S. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Ostre białaczki limfoblastyczną i chłoniaki limfoblastyczną.

Pozostałe publikacje

AWA Iclusig 2016	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.1) ponatynibem”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.21.2016. Data ukończenia: 22 lipca 2016
ChPL Tasigna	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tasigna (data ostatniej aktualizacji: 30.03.2020 r.)
ChPL Iclusig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig (data ostatniej aktualizacji: 29.10.2020 r.)
Fielding 2013	Fielding AK., Zakout GA. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Curr Hematol Malig Rep</i> 2013; DOI 10.1007/s11899-013-0155-4
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r. dotyczące wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11)
OT.422.3.2018	Tasigna (nilotinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.3.2018, Data ukończenia: 2 marca 2018 r
OT.422.64.2019	Bosulif (bosutin b) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.64.2019, Data ukończenia: 21 sierpnia 2019 r.
Soverini 2011	Soverini S., et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. <i>Blood</i> (2011) 118 (5): 1208–1215

Strony internetowe

<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm590391.htm> (dostęp: 22.05.2020 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda> (dostęp: 22.05.2020)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (dostęp: 22.05.2020)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#34	Search #15 or #30 Filters: Humans; English; Polish	40
#33	Search #15 or #30 Filters: Humans; English	40
#32	Search #15 or #30 Filters: Humans	41
#31	Search #15 or #30 Sort by: Author	45
#30	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews	19
#29	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	18
#28	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial	18
#27	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study	18
#26	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study	18
#25	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis	18
#24	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial	17
#23	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study	17
#22	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV	12
#21	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III	12
#20	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II	12
#19	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I	12
#18	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study; Clinical Trial	12
#17	Search #4 and #9 and #13 Filters: Clinical Study	12
#16	Search #4 and #9 and #13	117
#15	Search #4 and #9 and #13 and #14	40
#14	Search (study[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract])	7945627
#13	Search #11 or #12	461190
#12	Search (Philadelphia[Title/Abstract] OR Ph+[Title/Abstract])	460651
#11	Search "Philadelphia Chromosome"[Mesh]	2689
#9	Search #5 or #8	41475
#8	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	28438
#5	Search ("acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "acute lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract] OR ALL[Title/Abstract])	31272
#4	Search #1 or #3	2202
#3	Search "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept]	1167
#1	Search (nilotinib[Title/Abstract] OR tasigna[Title/Abstract])	1997

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nilotin b/	8576
2	(nilotinib or Tasigna).ab,kw,ti.	5020
3	1 or 2	8949
4	("acute lymphoblastic leukemia" or "acute lymphoblastic leukaemia" or ALL).ab,kw,ti.	6745766
5	exp acute lymphoblastic leukemia/	53086
6	4 or 5	6757350
7	exp Philadelphia 1 chromosome/	6108
8	(philadelphia or Ph+).ab,kw,ti.	525580
9	7 or 8	527256
10	(study or trial).ab,kw,ti.	10192595

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	3 and 6 and 9 and 10	572
12	exp clinical trial/	1476849
13	exp observational study/	196137
14	12 or 13	1648226
15	3 and 6 and 9 and 14	361
16	11 or 15	687
17	limit 16 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	119

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#2	(nilotin b or tasigna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	372
#3	#1 or #2	372
#4	("acute lymphoblastic leukemia" or "acute lymphoblastic leukaemia" or ALL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	396187
#5	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1103
#6	#4 or #5	396364
#7	MeSH descriptor: [Philadelphia Chromosome] explode all trees	50
#8	(philadelphia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2134
#9	#7 or #8	2134
#10	#3 and #6 and #9	51