



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej substancji czynnej **nilotynib** oraz objęcia refundacją w nowym wskazaniu

Przeniesienie z programu lekowego: **B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)”** do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

OT.422.0.24.2025

Data ukończenia: 15 maja 2025 r.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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
BC	analiza podstawowa (ang. base case)
BID	dwa razy dziennie (bis in die)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BOS	bosutynib
BP	blast phase (faza przełomu blastycznego)
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CML	przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
MMR	większa odpowiedź molekularna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIL	nilotynib
OS	Przeżycie całkowite
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PFS	Przeżycie wolne od progresji
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	raz dziennie (quaque die)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Wytyczne praktyki klinicznej	7
4. Wskazanie dowodów naukowych	11
4.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy	11
1.1.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy	11
5. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL	14
6. Analiza wpływu na budżet	19
6.1. Aktualne wydatki	19
6.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej	20
6.2.1. Dane wejściowe	20
6.2.1.1. Populacja	20
6.2.2. Koszty	21
6.2.3. Wyniki	23
6.2.3.1. Analiza podstawowa	23
6.2.3.2. Analiza wrażliwości	24
6.2.4. Ograniczenia	27
7. Podsumowanie	28
8. Źródła	29
9. Załączniki	30
9.1. Załącznik 1	30
9.2. Załącznik 2	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

26.02.2025
PLR2.4504.65.2025.1.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących

- zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktów leczniczych z substancją czynną nilotynib z lek stosowany w ramach programu lekowego: B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)” na lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym, oraz jednocześnie
- objęcia refundacją produktów leczniczych z substancją czynną nilotynib w nowym wskazaniu, dotychczas nieobjętym refundacją, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym. z programu lekowego

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- ☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- ☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- ☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- ☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta*
– *za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.65.2025.1.PR z dnia 26.02.2025 r. (data wpływu do AOTMiT 26.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej nilotynibu z programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

Załącznik C.XX.x.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – przewlekła białaczka szpikowa

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	NILOTYNIB	C92.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA z udokumentowaną przy rozpoznaniu obecnością genu BCR-ABL1 lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w przypadku: – leczenia dorosłych chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z wysokim ryzykiem wg ELTS (EUTOS long-term survival score); – leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem – postępowanie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.04.2025 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2020, NCCN 2025 oraz ESMO 2017 dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

W ramach najnowszego dokumentu wytycznych leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (NCCN 2025) nilotynib jest wymieniany jako preferowana opcja leczenia I linii zarówno w leczeniu niskiego/średniego jak i dużego ryzyka. Nilotynib wymienia się także w ramach schematów leczenia II linii.

W ramach wytycznych PTOK 2020 nilotynib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej wymieniany jest jako I linia leczenia oraz II linia po niepowodzeniu lub nietolerancji imatynibu lub dazatynibu lub III linia leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu lub bosutynibu.

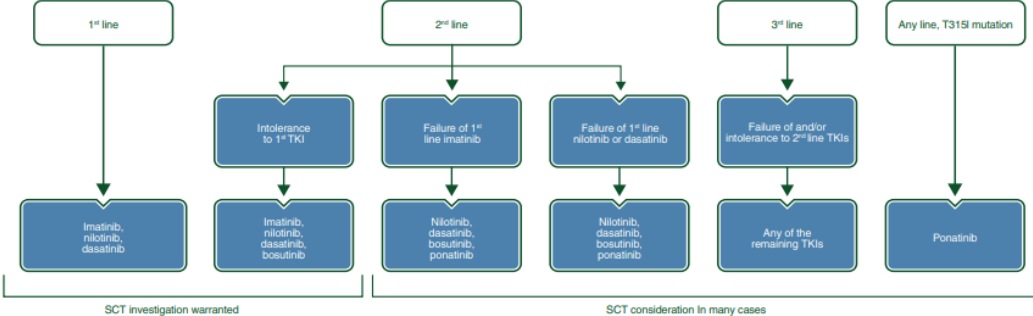
Wytyczne ESMO 2017 również wskazują nilotynib jako jedną z opcji leczenia I linii oraz w chorobie odpornej na leczenie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA) Leczenie I linii: • imatynib 400 mg/d. • dazatynib 100 mg/d. • nilotynib 2 × 300 mg/d. Leczenie II linii: • po niepowodzeniu lub nietolerancji* imatynibu: Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. • po niepowodzeniu lub nietolerancji* dazatynibu: nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d • po niepowodzeniu lub nietolerancji* nilotynibu: Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d • po niepowodzeniu wszystkich wymienionych: allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I** Leczenie III linii: • po niepowodzeniu lub nietolerancji* dazatynibu: Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. • po niepowodzeniu lub nietolerancji* nilotynibu: Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. • po niepowodzeniu lub nietolerancji* bosutynibu: Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d • po niepowodzeniu wszystkich wymienionych: allo-HSCT** *Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja ABL1, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L, na nilotynib odporne są mutacje T315I, Y253H/F, E255V/K oraz F359V, a na bosutynib — mutacje T315I/A, V299L i E255V/K. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do ≥ 10%, to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii; **u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplant) należy rozważyć leczenie ponatynibem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Jakość dowodów naukowych:</u> • I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, • II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), • III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych <u>Kategorie rekomendacji:</u> • A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, • B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
ESMO 2017	Rekomendacje leczenia pierwszego rzutu CML w fazie przewlekłej • Opcje terapii pierwszego rzutu w CML CP to imatynib w dawce 400-800 mg/dobę, nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub dasatynib w dawce 100 mg/dobę. Wybór TKI powinien opierać się na celach leczenia, wieku i chorobach współistniejących i powinien uwzględniać profil bezpieczeństwa dostępnych leków • Inne strategie leczenia pierwszego rzutu obejmują stosowanie wyższych dawek imatynibu lub łączenie TKI z dodatkowym lekiem, takim jak IFNa • U poszczególnych pacjentów cele terapii powinny zostać omówione z pacjentem i określone przed wyborem leku pierwszego rzutu. W przypadku wszystkich trzech TKI szanse na przeżycie są podobne [I, A]. • Ryzyko transformacji do AP i BP jest niższe u pacjentów z grupy niskiego ryzyka wg wskaźnika Sokala stosujących dasatynib lub nilotynib [I, A]. • Należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, choroby współistniejące i specyficzny profil toksyczności TKI [V, B]. • W przypadku pacjentów z ryzykiem rozwoju wysięków opłucnowych (istniejące choroby płuc lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze) należy unikać stosowania dasatynibu. PAH jest rzadkim powikłaniem stosowania dasatynibu, a u pacjentów z wcześniej istniejącym PAH można rozważyć zastosowanie alternatywnych TKI w pierwszej linii leczenia. Dasatynib hamuje również funkcje płytek krwi, a pacjenci przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych [V, B]. • Pacjenci powinni przyjmować nilotynib na pusty żołądek, aby uniknąć nadmiernej ekspozycji na lek podczas przyjmowania pokarmów zawierających tłuszcze. Stosowanie nilotynibu wiąże się również z występowaniem zdarzeń naczyniowo-spastycznych i naczyniowo-okluzyjnych, takich jak choroba niedokrwienna serca, niedokrwienna zawał serca, zawał mózgu i PAOD [I, C]. Nilotynib należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak DM lub choroba wieńcowa, mózgowo-naczyniowa lub obwodowa choroba tętnic. Wymagana jest całkowita interwencja przeciwko czynnikom ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak palenie tytoniu, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca [V, A]. • Wszystkie dostępne TKI mogą wydłużać odstępn QT, dlatego przed rozpoczęciem terapii należy uzupełnić potas i magnez do odpowiednich poziomów w surowicy [V, B]. • Leczenie TKI należy rozpocząć natychmiast po potwierdzeniu dodatniego wyniku BCR-ABL1. Zaleca się zmniejszenie dawki hydroksymocznika przed jego dyskontynuacją • Aby uniknąć zespołu lizy guza, zaleca się przyjmowanie 2,5-3 l płynów dziennie, biorąc pod uwagę indywidualną sytuację kardiologiczną i/lub nerkową. Wodorowęglan sodu może być stosowany w celu umiarkowania pH moczu na 6,4-6,8 dla optymalnego klirensu kwasu moczowego. Allopuryinol może zwiększać ryzyko kumulacji ksantyn w przypadku niewydolności nerek i dlatego powinien być ograniczony dla pacjentów z objawową hiperurykemią. • Jeśli odpowiedź na TKI jest niepowodzeniem, leczenie musi zostać zmienione na alternatywny TKI lub należy rozważyć alloSCT. Pomiedzy wartością optymalną a niepowodzeniem istnieje szara strefa, która jest określana jako "ostrzegawcza", co oznacza, że odpowiedź musi być monitorowana bardziej uważnie i że pacjent może kwalifikować się do potencjalnie lepszych metod leczenia [V, A]. • Monitorowanie cytogenetyczne musi być przeprowadzane poprzez analizę metafaz komórek szpiku, zgłaszając odsetek metafaz Ph⁺ z co najmniej 20 analizowanych metafaz. Dane iFISH nie mogą być wykorzystywane do obliczania kategorii odpowiedzi cytogenetycznej. • Co 3 miesiące wymagane jest ilościowe oznaczenie mRNA BCR-ABL1 metodą qRT-PCR z 10 do 20 ml krwi obwodowej poddanej antykoagulacji EDTA. Osiągnięcie DMR (MR4, MR4.5, MR5, tj. redukcja o 4-5 log) podczas leczenia TKI jest warunkiem wstępnym przerwania terapii w ramach badań kontrolowanych [III, A]. • Podczas terapii pierwszego rzutu analiza mutacji jest wymagana w przypadku niepowodzenia oraz w przypadku wzrostu poziomu transkryptu BCR-ABL1 prowadzącego do utraty MMR [V, A]. Podczas terapii drugiej linii analiza jest wymagana w przypadku niepowodzenia hematologicznego lub cytogenetycznego lub w przypadku wcześniej istniejących mutacji [V, A]. W przypadku AP lub BP analiza mutacji jest zawsze wymagana [V, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Rekomendacje w leczeniu choroby odpornej: - W momencie niepowodzenia leczenia pacjenci powinni zostać poddani badaniu BM, aby umożliwić prawidłowe określenie fazy CML. Wszyscy pacjenci powinni mieć zbadane komórki CML pod kątem profilu mutacji BCR-ABL1, ponieważ pomoże to w wyborze TKI. - Analiza mutacji jest wymagana u pacjentów, u których nie działa imatynib lub TKI drugiej generacji, lub u tych, u których dochodzi do progresji do AP/BP [V, A]. - Dostępne opcje to imatynib, nilotynib, dasatynib, bosutynib lub ponatynib [V, A]. Ponatynib powinien być uważany za lek z wyboru u pacjentów z CML i T315I oraz w przypadkach, gdy inne TKI nie są wskazane. - AlloSCT pozostaje ważną opcją terapeutyczną dla pacjentów z CML CP, u których zawiodły co najmniej 2 terapie TKI lub którzy potencjalnie są nosicielami mutacji T315I (po próbie leczenia ponatynibem) [V, B]. U pacjentów z wysokim ryzykiem transformacji należy rozważyć alloSCT, ponieważ wyniki alloSCT po transformacji są niekorzystne. - Jedyną opcją leczniczą dla pacjentów z chorobą BP jest alloSCT. AlloSCT należy również rozważyć wcześniej u pacjentów, u których AP rozwija się podczas leczenia TKI lub pacjentów wysokiego ryzyka z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie [V, B]. - Nie należy zalecać alloSCT w przypadku zaawansowanej choroby z wysokim ryzykiem przy transplantacji; lepszym rozwiązaniem może być ciągłe leczenie farmakologiczne lub najlepsza opieka wspomagająca. Zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi, jakość życia: - Przerwanie leczenia można rozważyć u poszczególnych pacjentów, jeśli można zapewnić odpowiednie, wysokiej jakości i certyfikowane monitorowanie. Warunkiem bezpiecznego przerwania leczenia są wymogi instytucjonalne dotyczące bezpiecznego nadzoru, identyfikacja typowych transkryptów BCR-ABL1 w momencie rozpoznania, co najmniej 5 lat terapii TKI, osiągnięcie MR4,5 i stabilność DMR (co najmniej MR4) przez co najmniej 2 lata [III, B]. Poziom dowodów naukowych: <i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i> <i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i> <i>III Badania kohortowe prospektywne</i> Kategorie rekomendacji: <i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i> <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</i>  Figure 1. Treatment options for chronic phase CML patients. CML, chronic myeloid leukaemia; SCT, stem cell transplantation; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
NCCN 2025	Schematy leczenia w przewlekłej białaczce szpikowej: I linia: Preferowane schematy (w leczeniu niskiego ryzyka): - TKI pierwszej generacji (1G) (imatynib [kategoria 1]) - TKI drugiej generacji (2G) (w porządku alfabetycznym) (Bosutynib [kategoria 1] lub Dasatynib [kategoria 1] lub Nilotynib [kategoria 1]) - Allosteryczne TKI (aksyminib; kategoria 1) - Udział w badaniach klinicznych Preferowane schematy (w leczeniu średniego lub wysokiego ryzyka): - TKI drugiej generacji 2G TKI (kolejność alfabetyczna) (Bosutynib [kategoria 1] lub Dasatynib [kategoria 1])

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	lub nilotynib [kategoria 1]) ▪ Allosteryczne TKI (aksyminib; kategoria 1) ▪ Inny zalecany schemat TKI pierwszej generacji (Imatynib) lub udział w badaniach klinicznych II linia (dla fazy akceleracji AP CML) • Badanie kliniczne • Preferowane schematy leczenia- 2 generacji TKI (kolejność alfabetyczna) (Bosutynib lub Dasatynib lub Nilotynib) lub TKI trzeciej generacji (3G) TKI (ponatynib) • Przydatne w pewnych okolicznościach- TKI 1 generacji (Imatynib; jeśli TKI 2G lub 3G TKI jest przeciwwskazany)/Allosteryczny TKI (aksyminib) II linia (dla fazy blastycznej BP-CML): • Limfoidalna: ○ Badanie kliniczne/Preferowane schematy: Chemioterapia indukcyjna typu ALL + TKI ○ Przydatne w pewnych okolicznościach: TKI + steroidy (jeśli pacjent nie jest kandydatem do chemioterapii indukcyjnej) ▪ Mieloidalna: ○ Badania kliniczne/Schematy preferowane: Chemioterapia indukcyjna typu AML+ TKI ○ Przydatne w pewnych okolicznościach: TKI (jeśli pacjent nie jest kandydatem do chemioterapii indukcyjnej) <i>Kategorie dowodów:</i> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.

CML- przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia); CP – faza przewlekła (ang. chronic phase); TKI- inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors) DMR, deep molecular remission; BM – szpik (bone marrow); AP faza akceleracji (accelerated phase); BP- faza blastyczna (blast phase); DM- cukrzyca (diabetes mellitus); 1G- pierwszej generacji; 2G- drugiej generacji; 3G- trzeciej generacji

4. Wskazanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających bosutynib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18 marca 2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na przewlekłą białaczkę szpikową z udokumentowaną przy rozpoznaniu obecnością genu BCR-ABL-1 lub chromosomu Filadelfia (Ph+)

Interwencja: nilotynib

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nilotynibu w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności poszukiwano przegląd systematycznych i metaanaliz, w razie ich braku wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności. Nie uwzględniano abstraktów konferencyjnych. Wykluczono opisy 1-2 przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 10.1 do niniejszego opracowania.

4.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 metaanalizę sieciową porównującą skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kinazy tyrozynowej pierwszego rzutu w przewlekłej białaczce szpikowej (Zhang 2024).

Charakterystykę i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego przedstawiono poniżej.

1.1.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 metaanalizę sieciową porównującą skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kinazy tyrozynowej pierwszego rzutu w przewlekłej białaczce szpikowej (Zhang 2024).

Charakterystykę i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zhang 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Talent Project established by the Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Department (No. CPA-Z05-ZC-2022-003) and the Drug Clinical Comprehensive Evaluation Project of Jiangsu Provincial	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Liczba włączonych badań: 25 Badania włączone do przeglądu: - Baccarani 2009 - Brummendorf 2022 - Cortes 2010 - Cortes 2012 - Cortes 2020 - Geng 2018 - Han 2022 - Hehlmann 2011 - Hehlmann 2017 - Hjorth-Hansen 2015 - Kwak 2017 - Li 2021	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z CML w wieku ≥18 lat (rozpoznanie CML potwierdzono na podstawie typowych objawów klinicznych i obecności genu fuzyjnego Ph+ i/lub genu fuzyjnego BCR-ABL w badaniach cytogenetycznych lub biologii molekularnej) włączeni do RCT lub badań kohortowych, którzy otrzymywali leczenie pierwszego rzutu imatynibem, nilotynibem, dazatynibem, radotynibem, bosutynibem i flumatinibem w standardowej dawce klinicznej dla CP, AP i BP - pojedyncze badania kohortowe lub badania porównujące 2. TKI z imatynibem;	<u>Pierwszorzędowe:</u> - MMR po 3, 6, 12 m-cach; - CCyR po 6, 12 m-cach; - czas przeżycia wolny od progresji (PFS); - przeżycie całkowite. <u>Drugorzędowe:</u> - bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Health Commission and Bethune Quest-Pharmaceutical Research Capacity Building Project	- Liu 2016 - Lu 2016 - NCT00481247 - Petzer 2010 - Preudhomme 2010 - Radich 2012 - Saglio 2010 - Wang 2016 - Wang 2017 - Wang 2020 - Yu 2021 - Zhang 2021 - Zheng 2013 Porównywane interwencje: - NIL 300 mg; - IM 400 mg; - IM 600 mg; - IM 800 mg; - IM > 400 mg OD or BID; - BOS 400mg; - BOS 500 mg; - DAS 70mg; - DAS 100 mg; - NIL 300-400 mg; - FLU 400 mg; - FLU 600 mg; - RAD 300 mg; - RAD 400 mg.	- badania opisujące częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych każdego stopnia i hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego (niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia) - badania opisujące częstość występowania pozahematologicznych zdarzeń niepożądanych; - badania opisujące częstość występowania większej odpowiedzi molekularnej (MMR) po 3, 6, 12 miesiącach, całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) po 6, 12 miesiącach, odsetek pacjentów wolnych od progresji przeżycie (PFS) i całkowite przeżycie (OS) - badania z których można wyodrębnić istotne dane (tj. czas leczenia TKI); - publikacje w języku angielskim lub chińskim <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania opublikowane dwukrotnie.	

CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia); MMR – większa odpowiedź molekularna; AP- faza akceleracji/ faza przyspieszenia choroby (accelerated phase); BP- blast phase (faza przełomu blastycznego); CP- faza przewlekła (chronic phase); IM – imatynib ; DAS - dasatynib ; NIL nilotynib; BOS, bosutinib; RAD, radotinib; FLU, flumatinib.

Wyniki

IM 400 mg QD vs NIL 300 mg BID

Imatynib 400 mg QD w porównaniu z nilotynibem 300 mg BID wykazywał niższe ryzyko wystąpienia większej odpowiedzi molekularnej RR=0.49 (95% CI; 0.38-0.64) i był istotny statystycznie oraz wyższe ryzyko wystąpienia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej RR= 1.22(95% CI; 1.07-1.38) i nie był istotny statystycznie.

IM 400 mg QD vs NIL 400 mg BID

Imatynib 400 mg QD w porównaniu z nilotynibem 400 mg BID wykazywał niższe ryzyko wystąpienia większej odpowiedzi molekularnej RR=0.53 (95% CI 0.39-0.72) i wynik był istotny statystycznie oraz wyższe ryzyko wystąpienia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej RR= 1.17(95% CI; 0.99-1.39) i nie był istotny statystycznie.

Tabela 4. Wyniki NMA dla MMR 12 i CCyR 12 (badanie Zhang 2024)

CCyR 12					
MMR 12	IM 400 mg QD	1.22(1.07-1.38)	1.17(0.99-1.39)	1.16(0.96-1.41)	1.03 (0.85-1.25)
	0.49 (0.38-0.64)	NIL 300 mg BID	0.96 (0.82-1.14)	0.96 (0.76-1.20)	0.85 (0.67-1.07)
	0.53 (0.39-0.72)	1.08 (0.81-1.45)	NIL 400 mg BID	0.99 (0.99-1.28)	0.88 (0.68-1.14)
	0.78 (0.56-1.10)	1.59 (1.04-2.45)	1.47 (0.93-2.32)	BOS 400 mg QD	0.89 (0.68-1.16)
	0.58 (0.40-0.84)	1.18 (0.74-1.86)	1.09 (0.67-1.76)	0.74 (0.45-1.22)	BOS 500 mg QD

QD- raz dziennie (quaque die); BID- dwa razy dziennie (bis in die); MMR 12- większa odpowiedź molekularna po 12 m-cach; CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna po 12 m-cach.

Wnioski

Wyniki badania wskazują, że TKI drugiej generacji mają pewną przewagę nad imatynibem pierwszej generacji w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Jednakże, imatynib wykazuje względnie lepsze bezpieczeństwo, a analizowane TKI mają różne rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych oraz różne korzyści.

W związku z tym wybór kliniczny TKI powinien uwzględniać skuteczność, bezpieczeństwo i koszty oraz opierać się na specyficznych warunkach klinicznych pacjenta. Niemniej jednak, potrzeba więcej wysokiej jakości badań w celu potwierdzenia tych ustaleń ze względu na ograniczoną liczbę i jakość oryginalnych badań.

5. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 5. Zapisy programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

Kategoria	Zapisy PL B.14	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie do stosowania	W ramach programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę szpikową albo chorym z nietolerancją imatynibu udostępnia się terapie: 1) nilotynibem, 2) bosutynibem, 3) ponatynibem, 4) asciminibem,	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA z udokumentowaną przy rozpoznaniu obecnością genu BCR-ABL1 lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w przypadku: • leczenia dorosłych chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z wysokim ryzykiem wg ELTS (EUTOS long-term survival score); • leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem – postępowanie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).	Brak uwag.
Kryteria kwalifikacji	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL1 lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji, jeśli stwierdza się oporność na te leki.	J. w.	Brak informacji w ramach proponowanego katalogu chemioterapii odnośnie skali ECOG, przeciwwskazań do stosowania leku, braku nadwrażliwości na lek i wydolności narządowej.

	W przypadku nietolerancji inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji możliwe jest zastosowanie 3 inhibitorów drugiej generacji. W przypadku ciąży lub karmienia piersią należy postępować zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku oraz aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group). 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. nilotynibem lub bosutynibem – w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej lub akceleracji 1) przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej lub akceleracji; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym leczenie imatynibem; 3) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: a) oporność na leczenie imatynibem oraz obecność mutacji innej niż T315I, lub b) brak remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem, lub c) brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS (MR1) w 6 miesiącu leczenia imatynibem, lub d) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% IS (MR2) po 12 miesiącach leczenia imatynibem, lub e) utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej lub większej molekularnej MR3 (tj. po utracie odpowiedzi- BCR-ABL >0,1% IS), lub f) progresja choroby, lub g) nietolerancja leczenia imatynibem, lub h) wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, po których wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).		
Określenie czasu leczenia w programie	2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: 1) nilotynibem – można rozważyć odstawienie leczenia u pacjenta, który uzyskał trwałą głęboką odpowiedź molekularną ($\geq$MR4) oraz spełnione są łącznie następujące warunki: a) w pierwszej linii leczenia zastosowano imatynib,	Brak informacji	W ramach proponowanego katalogu chemioterapii brak informacji na temat określenia czasu leczenia w programie.

	b) leczenie nilotynibem trwało przynajmniej 3 lata, a głęboka odpowiedź molekularna na leczenie nilotynibem utrzymuje się przez minimum jeden rok przed planowanym odstawieniem leczenia, W przypadku utraty większej odpowiedzi molekularnej (MMR, MR3 tj. po utracie odpowiedzi BCR-ABL jest >0,1% IS) powinno zostać wznowione leczenie nilotynibem w ciągu 4 tygodni od utraty MMR. W przypadku, gdy pacjent nie toleruje procesu odstawienia leku, możliwy jest powrót do leczenia nilotynibem. W przypadku stwierdzenia oporności na dwie linie leczenia, jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorca jest kandydatem do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, należy wszcząć procedurę kwalifikacji do transplantacji.		
Kryteria wyłączenia	3. Kryteria wyłączenia z programu (występujące podczas leczenia ostatnim z możliwych do zastosowania inhibitorów, w przypadku chorych, u których zastosowano wszystkie dostępne terapie zgodnie z zapisami programu lekowego) lub kryteria zmiany inhibitora kinazy tyrozynowej 1) progresja choroby w trakcie leczenia wyrażająca się: a) utratą odpowiedzi hematologicznej, lub b) utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, lub c) zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorcy z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, lub d) utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej lub e) pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+) lub nowych mutacji domeny kinazy ABL; 2) brak odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku; 3) brak minimalnej odpowiedzi cytogenetycznej (tj. sytuacja, w której odsetek komórek Ph(+) w szpiku >95%) po 3 miesiącach stosowania leku; 4) brak częściowej cytogenetycznej odpowiedzi (tj. sytuacja, w której odsetek komórek Ph(+) w szpiku >35%) lub BCR-ABL1 >10% IS (MR1) po 6 miesiącach stosowania leku; 5) brak redukcji BCR-ABL1 do <1% IS po 12 miesiącach stosowania leku; 6) znalezienie dawcy i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u danego świadczeniobiorcy;	Brak informacji	W ramach proponowanego katalogu chemioterapii brak informacji na temat kryteriów wyłączenia.

	7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 8) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 9) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		
Dawkowanie	1. Dawkowanie leków 1.1. nilotynib Zalecana dawka nilotynibu wynosi 400 mg podawana doustnie dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.	Brak informacji.	Zgodnie z ChPL Tasigna: <u>Pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy byli leczeni produktem leczniczym Tasigna w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5)</u> Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni produktem leczniczym Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia produktem leczniczym Tasigna powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz punkty 4.4 i 5.1). U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie produktem leczniczym Tasigna, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). U pacjentów, którzy utracą MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), ale nie utracą MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) w fazie bez leczenia, poziom transkryptów BCR-ABL należy monitorować co 2 tygodnie aż do chwili, gdy poziom BCR-ABL powróci do zakresu pomiędzy MR4 a MR4,5. Pacjenci, którzy utrzymują poziom BCR-ABL pomiędzy MMR a MR4 w minimum 4 kolejnych pomiarach mogą wrócić do

			pierwotnego harmonogramu monitorowania. Pacjenci, którzy utracą MMR, muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie produktem leczniczym Tasigna należy wznowić w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę, jeśli przed zakończeniem leczenia u pacjenta zmniejszono dawkę. U pacjentów wznowiających leczenie produktem leczniczym Tasigna należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia MMR, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).
--	--	--	---

6. Analiza wpływu na budżet

6.1. Aktualne wydatki

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2024 w programie lekowym B.14 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 6. Wydatki w PL B.14 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2024)

Świadczenie	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
NILOTYNIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	21 261 154	49 736 043	53 370 978	57 161 875	58 686 799	58 030 202	56 221 581	55 432 685	60 484 376	57 281 577	61 220 473	63 751 092	48 658 047	397 318
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	132 354	285 660	221 886	88 956	150 462	72 756	79 423	156 500	381 102	247 137	261 545	240 189	57 343	---
DASATYNIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	19 083 905	41 657 455	50 085 489	54 645 041	51 564 946	41 535 678	43 772 940	43 413 816	40 162 369	34 339 162	34 644 556	14 704 957	---	---
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ	2 137 659	5 006 287	3 534 652	1 950 193	1 815 312	1 955 567	2 130 621	---	---	---	---	---	---	---
IMATINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	62 379 587	139 836 129	78 555 845	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	797 292	1 806 590	1 440 232	788 698	780 390	835 487	861 340	898 100	764 380	729 469	936 714	1 178 091	999 477	7 001
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	350 046	649 776	248 742	101 997	100 935	50 982	41 250	34 557	62 787	64 464	100 755	158 734	160 471	---
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU U DZIECI	32 575	90 248	26 520	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
BOSUTINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	---	---	---	---	---	486 866	2 009 354	4 260 152	8 299 222	9 738 611	11 096 801	12 874 044	11 698 744	89 323
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ	---	---	---	---	---	---	---	3 651 045	5 597 259	6 503 598	9 134 275	11 439 302	7 566 002	72 424
PONATINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	---	---	---	---	---	---	---	---	2 292 029	12 415 818	15 811 726	17 701 905	13 158 213	---
ASCIMINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	696 422	18 358 638	91 980

6.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających nilotynib oraz bosutynib.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której nilotynib refundowany jest w ramach programu lekowego B.14. Scenariusz nowy zakłada refundację nilotynibu w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.5.0.).

6.2.1. Dane wejściowe

6.2.1.1. Populacja

W proponowanym załączniku do kat. chemioterapii wyróżniono dwie subpopulacje:

- A. leczenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem – postępowanie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).
- B. leczenia dorosłych chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z wysokim ryzykiem wg ELTS (EUTOS long-term survival score);

Populacja A jest aktualnie objęta refundacją w PL B.14.

Wartość wejściową do oszacowań populacji A wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych nilotynib w ramach programu lekowego B.14 w latach 2009-2024. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Gaussa i tożsamościowej funkcji wiążącej.

Tabela 7. Populacja pacjentów leczonych Nilotynibem w PL B.14 w latach 2012-2024, wraz z predykcją na lata 2025-2027

Populacja													Predykcja		
2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
306	384	412	486	494	508	540	561	595	624	652	680	661	779 (720 - 838)	817 (752 - 881)	854 (784 - 925)

Wielkość populacji B oszacowano na podstawie liczby pacjentów leczonych technologią alternatywną tj. imatynibem. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Gaussa i tożsamościowej funkcji wiążącej.

Tabela 8. Populacja pacjentów leczonych Imatynibem z rozpoznaniem głównym C92.1 w latach 2012-2024, wraz z predykcją na lata 2025-2027

Populacja													Predykcja		
2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
1347	1599	1684	1089	1288	1394	1513	1353	1432	1468	1484	1644	1737	1688 (1481 - 1896)	1723 (1498 - 1947)	1757 (1515 - 1999)

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii populację chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej z wysokim ryzykiem wg ELTS, którzy w 1. linii leczenia mogliby otrzymać inhibitor 2. generacji, tj. nilotynib, bosutynib lub dazatynib można oszacować łącznie na ok. 20% wszystkich chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej. W związku z powyższym populację docelową określono jako 20% populacji włączonej do terapii imatynibem.

Tabela 9. Predykcja populacji docelowej na lata 2025-2027

Predykcja		
2025	2026	2027
337 (296 - 379)	344 (299 - 389)	351 (303 - 399)

Udziały technologii

W populacji A założono kontynuację terapii Nilotynibem przez całość populacji aktualnie leczonej w B.14.

W populacji B założono przejęcie rynku od Imatynibu.

Tabela 10. Udziały technologii w populacji B

Wariant	Scenariusz	Udział w populacji		
		Imatynib	Nilotynib	Bosutynib
BC	Istniejący	1,00	0,00	0,00
BC	Nowy	0,33	0,33	0,33
SA1	Istniejący	1,00	0,00	0,00
SA1	Nowy	0,50	0,50	0,00
SA2	Istniejący	1,00	0,00	0,00
SA2	Nowy	0,50	0,00	0,50

6.2.2. Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszty leku

Koszt nilotynibu oraz bosutynibu przyjęto zgodnie z limitem finansowania. Koszt imatynibu przyjęto zgodnie ze średnim kosztem rozliczonym w styczniu 2025 roku.

Tabela 11. Koszty leku

Substancja	Roczna dawka (mg)	Cena (zł/mg)
Nilotynib	158400	0,229982
Bosutynib	60000	0,408857
Imatynib	84000	0,009970

Koszty podania

W populacji A Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004

W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173
- 5.08.05.0000172

W populacji B koszty podania imatynibu w scenariuszu istniejącym, oraz nilotynibu i bosutynibu w scenariuszu nowym przyjęto jako koszt wykonana świadczenia:

- 5.08.05.0000173

Tabela 12. Koszty podania uwzględnione w analizie

Świadczenie	Koszt (zł)
5.08.07.0000004	108,16
5.08.05.0000173	181,00
5.08.05.0000172	313,00

Koszty diagnostyki i monitorowania

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania nilotynibu i bosutynibu przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000020 ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.14 w latach 2014-2024. Koszt monitorowania imatynibu przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008. W scenariuszu nowym koszt dla każdej interwencji koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008: w przypadku nilotynibu i bosutynibu raz na dwa miesiące; dla imatynibu zgodnie z średnią roczną ilością sprawozdanych w latach 2014-2024.

Tabela 13. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Interwencja	Parametr	Wartość
Nilotynib	5.08.08.0000020	0,83 n/rok
Bosutynib	5.08.08.0000020	0,5 n/rok
Imatynib	5.08.05.0000008	2,16 n/rok

6.2.3. Wyniki

6.2.3.1. Analiza podstawowa

Tabela 14. Wielkość populacji docelowej - populacja A

Interwencja	2026	2027
	Populacja (min – max)	
Nilotynib	817 (752 - 881)	854 (784 - 925)

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej - populacja A

Rok	Koszy leku	Pozostałe koszty	Łącznie
Istniejący			
1	30 307 613	4 770 884	35 078 496
2	31 717 269	4 992 785	36 710 054
Nowy			
1	32 251 788	1 325 501	33 577 289
2	33 751 871	1 387 152	35 139 023
Koszty inkrementalne			
1	1 944 175	-3 445 383	-1 501 207
2	2 034 602	-3 605 633	-1 571 031

Tabela 16. Wielkość populacji docelowej – populacja B

Interwencja	2026	2027
	Populacja (min – max)	
Nilotynib	114 (99 - 129)	117 (101 - 133)
Bosutynib	114 (99 - 129)	117 (101 - 133)
Imatynib	114 (99 - 129)	117 (101 - 133)

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej - populacja B

Rok	Imatynib			Nilotynib			Bosutynib			Łącznie
	Leku	Pozostałe	Łącznie	Leku	Pozostałe	Łącznie	Leku	Pozostałe	Łącznie	
Istniejący										
1	1 447 857	201 587	1 649 444	0	0	0	0	0	0	1 649 444
2	1 477 268	205 682	1 682 950	0	0	0	0	0	0	1 682 950
1	482 619	67 196	549 815	4 534 462	67 196	4 601 658	3 111 107	67 196	3 178 303	8 329 775
2	492 423	68 561	560 983	4 626 572	68 561	4 695 133	3 174 304	68 561	3 242 865	8 498 981
Koszty inkrementalne										
1	-965 238	-134 391	-1 099 629	4 534 462	67 196	4 601 658	3 111 107	67 196	3 178 303	6 680 331
2	-984 845	-137 121	-1 121 967	4 626 572	68 561	4 695 133	3 174 304	68 561	3 242 865	6 816 031

6.2.3.2. Analiza wrażliwości

Tabela 18. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja A

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość testowana
MIN	Wielkość populacji	Wartość predykcji na 2026/2027	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji na 2026/2027
MAX	Wielkość populacji	Wartość predykcji na 2026/2027	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji na 2026/2027
SA1	Monitorowanie terapii w scenariuszu nowym	Koszt realizacji świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące	Koszt realizacji świadczenia 5.08.05.0000008 raz na miesiąc

Tabela 19. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości - populacja A

Wariant	Rok	Nilotynib	
		Populacja	Koszty
BC	Istniejący		
	1	817	35 078 496
	2	855	36 710 054
	Nowy		
	1	817	33 577 289
	2	855	35 139 023
	Inkrementalne		
	1	0	-1 501 207
	2	0	-1 571 031
MIN	Istniejący		
	1	753	32 330 609
	2	785	33 704 553
	Nowy		
	1	753	30 947 000
	2	785	32 262 144
	Inkrementalne		
	1	0	-1 383 609
	2	0	-1 442 409
MAX	Istniejący		
	1	882	37 869 319
	2	925	39 715 556
	Nowy		
	1	882	36 248 677
	2	925	38 015 903
	Inkrementalne		
	1	0	-1 620 642
	2	0	-1 699 653
SA1	Istniejący		
	1	817	36 033 933

	2	855	37 709 930
	Nowy		
	1	817	34 902 790
	2	855	36 526 175
	Inkrementalne		
	1	0	-1 131 143
	2	0	-1 183 755

Tabela 20. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja B

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej			Wartość testowana		
MIN	Wielkość populacji	Wartość predykcji na 2026/2027			Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji na 2026/2027		
MAX	Wielkość populacji	Wartość predykcji na 2026/2027			Górny zakres przedziału ufności dla predykcji na 2026/2027		
SA1	Udziały w rynku w scenariuszu nowym	Imatynib	Nilotynib	Bosutynib	Imatynib	Nilotynib	Bosutynib
		33,3%	33,3%	33,3%	50%	50%	0%
SA2	Udziały w rynku w scenariuszu nowym	Imatynib	Nilotynib	Bosutynib	Imatynib	Nilotynib	Bosutynib
		33,3%	33,3%	33,3%	50%	0%	50%
SA3	Monitorowanie terapii w scenariuszu nowym	Koszt realizacji świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące			Koszt realizacji świadczenia 5.08.05.0000008 raz na miesiąc		

Tabela 21. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja B

Wariant	Rok	Imatynib		Nilotynib		Bosutynib		Łącznie
		Populacja	Koszty	Populacja	Koszty	Populacja	Koszty	
BC	Istniejący							
	1	344	1 649 444	0	0	0	0	1 649 444
	2	351	1 682 949	0	0	0	0	1 682 950
	Nowy							
	1	114	549 814	114	4 601 658	114	3 178 303	8 329 775
	2	117	560 983	117	4 695 133	117	3 242 865	8 498 981
	Koszty inkrementalne							
	1	-230	-1 099 630	114	4 601 658	114	3 178 303	6 680 331
	2	-234	-1 121 966	117	4 695 133	117	3 242 865	6 816 031
MIN	Istniejący							
	1	299	1 435 006	0	0	0	0	1 435 007
	2	303	1 451 281	0	0	0	0	1 451 281
	Nowy							
	1	99	478 335	99	4 003 415	99	2 765 105	7 246 856
	2	101	483 760	101	4 048 818	101	2 796 463	7 329 042

	Koszty inkrementalne							
	1	-200	-956 671	99	4 003 415	99	2 765 105	5 811 849
	2	-202	-967 521	101	4 048 818	101	2 796 463	5 877 761
MAX	Istniejący							
	1	389	1 864 838	0	0	0	0	1 864 839
	2	399	1 913 661	0	0	0	0	1 913 661
	Nowy							
	1	129	621 612	129	5 202 571	129	3 593 345	9 417 528
	2	133	637 887	133	5 338 778	133	3 687 421	9 664 086
	Koszty inkrementalne							
	1	-260	-1 243 226	129	5 202 571	129	3 593 345	7 552 689
	2	-266	-1 275 774	133	5 338 778	133	3 687 421	7 750 425
SA1	Istniejący							
	1	344	1 649 444	0	0	0	0	1 649 444
	2	351	1 682 949	0	0	0	0	1 682 950
	Nowy							
	1	172	824 722	172	6 902 486	0	0	7 727 209
	2	175	841 474	175	7 042 700	0	0	7 884 174
	Koszty inkrementalne							
	1	-172	-824 722	172	6 902 486	0	0	6 077 765
	2	-176	-841 475	175	7 042 700	0	0	6 201 224
SA2	Istniejący							
	1	344	1 649 444	0	0	0	0	1 649 444
	2	351	1 682 949	0	0	0	0	1 682 950
	Nowy							
	1	172	824 722	0	0	172	4 767 454	5 592 176
	2	175	841 474	0	0	175	4 864 297	5 705 772
	Koszty inkrementalne							
	1	-172	-824 722	0	0	172	4 767 454	3 942 732
	2	-176	-841 475	0	0	175	4 864 297	4 022 822
SA3	Istniejący							
	1	344	2 566 015	0	0	0	0	2 566 015
	2	351	2 618 139	0	0	0	0	2 618 140
	Nowy							
	1	114	855 338	114	4 907 181	114	3 483 826	9 246 346
	2	117	872 713	117	5 006 863	117	3 554 595	9 434 171
	Koszty inkrementalne							
	1	-230	-1 710 677	114	4 907 181	114	3 483 826	6 680 331
	2	-234	-1 745 426	117	5 006 863	117	3 554 595	6 816 031

6.2.5. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Przejęcie populacji Imatynibu przez nilotynib oraz bosutynib w scenariuszu nowym zostały arbitralnie przyjęte przez analityków. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Prognozy populacji na lata 2026-2027 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2009-2024.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.14 w latach 2009-2024. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

7. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.65.2025.1.PR z dnia 26.02.2025 r. (data wpływu do AOTMiT 26.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej nilotynibu z programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.04.2025 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2020, NCCN 2025 oraz ESMO 2017 dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

W ramach najnowszego dokumentu wytycznych leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (NCCN 2025) nilotynib jest wymieniany jako preferowana opcja leczenia I linii zarówno w leczeniu niskiego/średniego jak i dużego ryzyka. Nilotynib wymienia się także w ramach schematów leczenia II linii.

W ramach wytycznych PTOK 2020 nilotynib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej wymieniany jest jako I linia leczenia oraz II linia po niepowodzeniu lub nietolerancji imatynibu lub dazatynibu lub III linia leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu lub bosutynibu.

Wytyczne ESMO 2017 również wskazują nilotynib jako jedną z opcji leczenia I linii oraz w chorobie opornej na leczenie.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2026-2027.

W populacji A – le czenia dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

Przeniesienie nilotynibu do katalogu chemioterapii może wiązać się ze spadkiem wydatków płatnika o 1,501 mln PLN w pierwszym i spadkiem o 1,571 mln PLN w drugim roku horyzontu. Zakres oszacowań w przeprowadzonej analizie wrażliwości wyniósł od -1,384 mln PLN do -1,621 mln PLN oraz -1,442 mln PLN do -1,700 mln PLN w drugim roku horyzontu.

W populacji B - leczenia dorosłych chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z wysokim ryzykiem wg ELTS (EUTOS *long-term survival score*) przeniesienie nilotynibu (oraz refundacja bosutynibu) do katalogu chemioterapii może wiązać się ze wzrostem wydatków o 6,680 mln PLN w pierwszym oraz 6,818 mln PLN w drugim roku horyzontu. Zakres oszacowań w przeprowadzonej analizie wrażliwości wynosi od 5,812 mln PLN do 7,552 mln PLN w pierwszym roku oraz od 5,878 mln PLN do 7,750 mln PLN w drugim roku horyzontu.

W wariancie analizy uwzględniającym brak refundacji bosutynibu w populacji B, przeniesienie nilotynibu wiązać się może ze wzrostem wydatków o 6,077 mln PLN w pierwszym i 6,201 mln PLN w drugim roku.

8. Źródła

Publikacje	
ChPL Tasigna	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tasigna https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137917/anx_137917_pl.pdf (dostęp 04.04.2025 r.)
PTOK 2020	Sachta T., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013-2020 rok; 1.3. Przewlekła białaczka szpikowa
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Myeloid Leukemia Version 3.2025 — November 27, 2024
ESMO 2017	Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51. doi: 10.1093/annonc/mdx219. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv261. doi: 10.1093/annonc/mdy159. PMID: 28881915.
Zhang 2024	Zhang JJ, Qian YL, Wu ZY, Li Y, Guan YJ, Sun C, Fu KL, Mei TL, Goyal G, Bernasconi P, Damiani D, Zhu JG. Comparative efficacy and safety of first-line tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. Transl Cancer Res. 2024 Jul 31;13(7):3783-3797. doi: 10.21037/tcr-24-747. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39145083; PMCID: PMC11319984.

9. Załączniki

9.1. Załącznik 1

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	#1 AND #2	236
#2	"chronic myeloid leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myelogenous"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "bcr abl"[All Fields] AND "positive"[All Fields]) OR "bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "chronic myeloid leukemia"[All Fields]	39,456
#3	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*[tiab] OR "integrative overview*[tiab] OR "research integration*[tiab] OR "research overview*[tiab] OR "collaborative review*[tiab] OR "collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*[tiab] OR "technology assessment*[tiab] OR "technology overview*[tiab] OR "technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR ("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab] OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*[tiab] OR "methodological overview*[tiab] OR "methodologic overview*[tiab] OR "methodological review*[tiab] OR "methodologic review*[tiab] OR "quantitative review*[tiab] OR "quantitative overview*[tiab] OR "quantitative syntheses*[tiab] OR "pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*[tiab] OR "meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*[tiab] OR "umbrella review*[tiab] OR ("multiple paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ("multi-paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ("multiparameter*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	437,64

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(systematic review or meta-analysis).pt.	373279
2	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)" or "systematic review (topic)" or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	1154651
3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	894851
4	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	41442
5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab,kf.	109864
6	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	111038
7	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	26461
8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	94712
9	(met analy* or metaanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	37816
10	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	40064
11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	1438908
12	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	962814
13	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	55056
14	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	50961
15	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	29844
16	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	13594
17	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	792
18	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*))).ti,ab,kf.	449

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
19	umbrella review*.ti,ab,kf.	5429
20	or/1-19	1987410
21	exp chronic myeloid leukemia/	77606
22	chronic myeloid leukaemia.ti,ab,kw.	7365
23	leukemia.ti,ab,kw.	617997
24	myelogenous.ti,ab,kw.	38036
25	chronic.ti,ab,kw.	3659937
26	bcr abl.ti,ab,kw.	27278
27	positive.ti,ab,kw.	4930112
28	bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia.ti,ab,kw.	97
29	chronic myeloid leukemia.ti,ab,kw.	41892
30	myeloid.ti,ab,kw.	348895
31	23 and 24 and 25 and 26 and 27	1622
32	23 and 25 and 30	56062
33	21 or 22 or 28 or 29 or 31 or 32	100922
34	20 and 33	2120
35	limit 34 to "remove medline records"	1213

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(chronic myeloid leukaemia):ti,ab,kw	2214
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees	3286
#3	(leukemia):ti,ab,kw	17401
#4	(myelogenous):ti,ab,kw	1362
#5	(chronic):ti,ab,kw	194870
#6	(bcr abl):ti,ab,kw	1052
#7	(positive):ti,ab,kw	165077
#8	(bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia):ti,ab,kw	623
#9	(chronic myeloid leukemia):ti,ab,kw	2214
#10	(myeloid):ti,ab,kw	8530
#11	#3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7	630
#12	#5 AND #10 AND #3	2214
#13	#1 OR #2 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12	4748
#14	Cochrane Reviews Only	12

9.2. **Załącznik 2**

Tabela 25. Technologie medyczne zawierające substancję czynną nilotynib refundowane ¹ w ramach programu lekowego B.14

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1072.0, Nilotynib					
Nilotinib Zentiva, kaps. twarde, 200 mg	112 szt.	08594739274525	4860,00	5151,60	5151,60
Tasigna, kaps. twarde, 200 mg	112 szt.	05909990073535	10588,46	11223,77	5151,60

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>