

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

ANALIZA KLINICZNA NILOTYNIBU W PORÓWNANIU Z IMATYNIBEM ORAZ DAZATYNIBEM W PIERWSZEJ LINII TERAPII PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 1.00

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	11
1. Wstęp.....	16
1.1. Cel.....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	17
2. Problem zdrowotny	19
2.1. Populacja docelowa	19
2.2. Definicja	19
2.3. Objawy i rozpoznanie.....	19
2.4. Epidemiologia.....	20
2.4.1. Sytuacja epidemiologiczna na świecie	20
2.4.2. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce	20
2.5. Etiologia i patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej	24
2.5.1. Czynniki etiologiczne.....	24
2.5.2. Patogeneza choroby	24
2.5.3. Oporność na imatynib i jej mechanizmy	25
2.6. Historia naturalna choroby i rokowanie.....	27
2.7. Czynniki prognostyczne	28
2.8. Strategie terapeutyczne	32
2.8.1. Farmakoterapia	32
2.8.2. Przeszczep komórek krwiotwórczych.....	33
2.9. Cele terapeutyczne i punkty końcowe wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia PBSz.....	34
3. Finansowanie leków.....	38
3.1. Aktualny status refundacyjny	38
3.2. Rekomendacje finansowe	42
4. Charakterystyka interwencji.....	45
4.1. Nilotyrib (Tasigna)	45
4.2. Imatynib (Glivec)	46
4.3. Dazatynib (Sprycel).....	48
5. Metodyka	51

5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	51
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	51
5.3.	Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.....	51
5.4.	Kryteria wykluczenia badań z analizy	52
5.5.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	53
5.6.	Strategia wyszukiwania.....	53
5.6.1.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	54
5.6.2.	Selekcja badań klinicznych	55
5.7.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	55
5.8.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	56
5.9.	Analiza statystyczna	56
6.	Charakterystyka badań klinicznych	58
6.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	58
6.2.	Charakterystyka badania klinicznego dla porównania nilotynibu z imatynibem	59
6.3.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania dazatynibu z imatynibem	63
7.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania nilotynibu z imatynibem.....	69
7.1.	Analiza skuteczności.....	69
7.1.1.	Odpowiedź molekularna.....	69
7.1.2.	Progresja AP/BP	70
7.1.3.	Odpowiedź cytogenetyczna	71
7.1.4.	Przeżycie całkowite	72
7.1.5.	Zgony	72
7.2.	Analiza bezpieczeństwa.....	73
7.2.1.	Przerwanie leczenia	73
7.2.2.	Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu od 1 do 4	74
7.2.3.	Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu 3. lub 4.....	77
7.2.4.	Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych	79
7.3.	Podsumowanie.....	81
8.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania dazatynibu z imatynibem	83
8.1.	Analiza skuteczności dla porównania dazatynibu z imatynibem	83
8.1.1.	Odpowiedź molekularna.....	83
8.1.2.	Progresja do AP/BP	85
8.1.3.	Odpowiedź cytogenetyczna	85
8.1.4.	Przeżycie całkowite	87
8.1.5.	Zgony	87

8.2.	Analiza bezpieczeństwa.....	88
8.2.1.	Przerwanie leczenia.....	88
8.2.2.	Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu od 1 do 4.....	90
8.2.3.	Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu 3. lub 4.....	98
8.2.4.	Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych.....	102
8.3.	Podsumowanie.....	105
9.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem.....	107
9.1.	Ocena homogeniczności badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.....	107
9.1.1.	Populacja.....	107
9.1.2.	Interwencja oraz komparator.....	108
9.1.3.	Sposoby raportowania punktów końcowych.....	108
9.1.4.	Metodyka.....	110
9.1.5.	Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.....	111
9.2.	Wyniki analizy skuteczności.....	112
9.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	113
9.3.1.	Przerwanie leczenia.....	113
9.3.2.	Działania niepożądane.....	114
9.3.3.	Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych.....	117
10.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	119
10.1.1.	Nilotynib.....	119
10.1.2.	Dazatynib.....	119
10.1.3.	Imatynib.....	120
11.	Analiza opracowań wtórnych.....	123
12.	Wnioski.....	125
13.	Dyskusja.....	127
14.	Ograniczenia.....	134
15.	Bibliografia.....	136
16.	Spis tabel.....	144
17.	Spis wykresów.....	147
18.	Aneks.....	149
18.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	149
18.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań.....	158
18.3.	Formularze do ekstrakcji danych.....	159

18.4.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	159
18.5.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania nilotyningu z imatynibem	161
18.6.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania dazotyningu z imatynibem	180
18.7.	Wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325	204
18.8.	Charakterystyka i wyniki badania klinicznego z randomizacją nieuwzględnionego w analizie klinicznej	205
18.9.	Badania nieuwzględnione w analizie	207

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
alloHSCT	Allogeniczny HSCT (<i>Allogenic HSCT</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AP	Faza przyspieszona (<i>Accelerated Phase</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>American Society of Haematology</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCR-ABL	Gen fuzyjny BCR-ABL odpowiedzialny za produkcję białka o aktywności kinazy tyrozynowej (<i>Fusion Gene BCR-ABL</i>)
bd	Brak danych
bid	Dwa razy dziennie (<i>fac. bis in die</i>)
BP	Faza blastyczna (<i>Blastic Phase</i>)
CCgR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHR	Całkowita odpowiedź hematologiczna (<i>Complete Hematologic Response</i>)
CI95%	95% przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CMR	Całkowita odpowiedź molekularna (<i>Complete Molecular Response</i>)
CMR⁴	Całkowita odpowiedź molekularna odpowiadająca redukcji BCR-ABL ≥ 4 log (<i>Complete Molecular Response with ≥ 4 log reduction in BCR-ABL</i>)
CMR^{4.5}	Całkowita odpowiedź molekularna odpowiadająca redukcji BCR-ABL $\geq 4,5$ log (<i>Complete Molecular Response with ≥ 4.5 log reduction in BCR-ABL</i>)
CP	Faza przewlekła (<i>Chronic Phase</i>)

DAS	Dazatynib (<i>Dasatinib</i>)
DASISION	Akronim badania klinicznego (<i>Dasatinib vs. Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase CML</i>)
ECOG	Skala sprawności wg Wschodniej Grupy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EHA	Europejskie Stowarzyszenie Hematologiczne (<i>The European Hematology Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ENESTnd	Akronim badania klinicznego (<i>Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials- Newly Diagnosed Patients</i>)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (<i>Fluorescent in situ Hybridization</i>)
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HSCT	Przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HU	Hydroksymocznik (<i>Hydroxyurea</i>)
IFN	Interferon (<i>Interferon</i>)
IFNα	Interferon alfa (<i>Interferon alpha</i>)
IM	Imatynib (<i>Imatinib</i>)
IRIS	Akronim badania klinicznego (<i>International Randomized Study of Interferon and STI571</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>)
MCgR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Major Cytogenetic Response</i>)
MHRA	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych w Wielkiej Brytanii (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MMR	Większa odpowiedź molekularna (<i>Major Molecular Response</i>)
mRNA	Matrycowy RNA

(*Messenger RNA*)

- NCCN** Zrzeszenie instytucji zajmujących się tematyką nowotworów w USA
(*National Comprehensive Cancer Network*)
- NCI** Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych Ameryki
(*National Cancer Institute*)
- NCR** Narodowy Rejestr Nowotworów w Irlandii
(*National Cancer Registry Ireland*)
- NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia
- NIL** Nilotynib
(*Nilotinib*)
- NNH** Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI)
(*Number Needed to Harm*)
- NNT** Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie. (1/ARR)
(*Number Needed to Treat*)
- NS** Wynik/różnica nieistotna statystycznie
(*Not Significant*)
- OBL** Ostra białaczka limfoblastyczna
(*Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL*)
- OBSz** Ostra białaczka szpikowa
(*Acute Myeloid Leukemia - AML*)
- p** Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
(*p value*)
- PBSC** Przeszczep komórek krwi obwodowej
(*Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*)
- PCR** Reakcja łańcuchowa polimerazy
(*Polymerase Chain Reaction*)
- PDGF** Płytkopochodny czynnik wzrostu
(*Platelet-Derived Growth Factor*)
- PDGF-R** Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu
(*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*)
- PLT** Płytki krwi
(*Platelets*)
- PCR** Reakcja łańcuchowa polimerazy
(*Polymerase Chain Reaction*)
- PP** Analiza zgodna z protokołem
(*Per Protocol Analysis*)
- qd** Raz dziennie
(*fac. quaque die*)
- RB** Korzyść względna
(*Relative Benefis*)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SCF	Czynnik wzrostowy komórek pnia (<i>Stem Cell Factor</i>)
SEER	Rejestr epidemiologiczny w Stanach Zjednoczonych (<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>)
Src	Rodzina kinaz tyrozynowych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides</i>)
WBC	Leukocyty (<i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel	Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu w porównaniu z imatynibem oraz dazatynibem w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz).
Metodyka	Porównanie zostało wykonane na podstawie badań z randomizacją, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Przed rozpoczęciem prac zdefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez dwóch analityków pracujących w sposób niezależny. Poszukiwano badań z randomizacją (RCT), porównujących nilotynib (600 mg/dobę) z imatynibem (400 mg/dobę) oraz dazatynib (100 mg/dobę) z imatynibem (400 mg/dobę) w populacji pacjentów, u których nie stosowano dotychczas leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem hydroksymocznika lub anagrelidu.
Badania kliniczne	W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 367 publikacji naukowych. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 64 pozycje. Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 badania RCT przeprowadzone metodą otwartej próby, z których jedno dotyczyło porównania nilotynibu z imatynibem (ENESTnd), natomiast w dwóch pozostałych przeprowadzono ocenę dazatynibu względem imatynibu (DASISION, S0325). Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio nilotynib z dazatynibem. Badania ENESTnd (N = 565) oraz DASISION (N = 519) to wiarygodne źródła danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii, a ich wspólnym ograniczeniem jest brak zaślepienia, co jednak w dużej mierze uwarunkowane jest względami etycznymi oraz obiektywnymi trudnościami (różnice w charakterze działań niepożądanych). Wyniki badania S0325 (N = 246) obarczone są wyższym ryzykiem błędu systematycznego, związanego z brakiem opisu metody randomizacji, brakiem informacji na temat ukrycia kodu alokacji, dużą utratą z badania oraz niepełnym raportowaniem wyników.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania NIL vs IM	<p>Zaobserwowano, że w grupie nilotynibu istotnie statystycznie wyższy niż w grupie imatynibu był skumulowany odsetek pacjentów uzyskujących w 36 miesiącu terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • większą odpowiedź molekularną (MMR): RB = 1,38 CI_{95%}[1,21; 1,57], NNT = 5 CI_{95%}[4; 9], • całkowitą odpowiedź molekularną odpowiadającą redukcji transkryptu BCR-ABL $\geq 4 \log$ (CMR⁴): RB = 1,91 CI_{95%}[1,52; 2,40]; NNT = 5 CI_{95%}[4; 7] • całkowitą odpowiedź molekularną odpowiadającą redukcji transkryptu BCR-ABL $\geq 4.5 \log$ (CMR^{4.5}): RB = 2,15 CI_{95%}[1,55; 2,98]; NNT = 6 CI_{95%}[5; 10]. <p>Ponadto nilotynib zwiększał również prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w okresie 24 miesięcy leczenia (RB = 1,13 CI_{95%}[1,04; 1,22]; NNT = 11</p>

CI_{95%}[7; 29]) oraz większej odpowiedzi cytogenetycznej MCgR w trakcie 12 miesięcy leczenia (RR = 1,09 CI_{95%}[1,01; 1,18]; NNT = 15 CI_{95%}[8; 181]). Istotne statystycznie różnice na korzyść nilotynibu w odniesieniu do CCgR obserwowano już po 6 miesiącach terapii, natomiast w odniesieniu do MMR już po okresie 3 miesięcy.

Odsetek zgonów ogółem nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (RR = 0,77 CI_{95%}[0,38; 1,55]), natomiast nilotynib w porównaniu z imatynibem redukował ryzyko zgonu związanego z PBSz (RR = 0,36 CI_{95%}[0,13; 0,98]; NNT_{36 mies.} = 32 CI_{95%}[17; 466]) oraz ryzyko progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych (RR = 0,17 CI_{95%} [0,04; 0,74]; NNT_{36 mies.} = 29 [17; 102]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania NIL vs IM

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie nilotynibu zamiast imatynibu istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- anemii (RR = 0,80 CI_{95%}[0,66; 0,97]; NNT_{14 mies.} = 11 CI_{95%}[6; 74]),
- neutropenii (RR = 0,64 CI_{95%}[0,54; 0,75]; NNT_{14 mies.} = 5 CI_{95%}[4; 7]),
- obrzęków obwodowych (RR = 0,33 CI_{95%}[0,19; 0,60]; NNT_{25 mies.} = 11 CI_{95%}[7; 20]),
- kurczy mięśni (RR = 0,30 CI_{95%}[0,19; 0,48]; NNT_{14 mies.} = 6 CI_{95%}[5; 10]),
- biegunki (RR = 0,30 CI_{95%}[0,19; 0,47]; NNT_{25 mies.} = 6 CI_{95%}[5; 9]),
- wymiotów (RR = 0,26 CI_{95%}[0,15; 0,47]; NNT_{25 mies.} = 8 CI_{95%}[6; 13]),
- nudności (RR = 0,41 CI_{95%}[0,30; 0,58]; NNT_{25 mies.} = 6 CI_{95%}[4; 8]).

Nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne statystycznie zwiększa natomiast ryzyko takich działań niepożądanych jak:

- świąd (RR = 2,66 CI_{95%}[1,56; 4,53]; NNH_{25 mies.} = 9 CI_{95%}[6; 20]),
- ból głowy (RR = 1,57 CI_{95%}[0,97; 2,51]; NNH_{25 mies.} = 19 CI_{95%}[9; 466]),
- wysypka (RR = 2,48 CI_{95%}[1,75; 3,51]; NNH_{25 mies.} = 5 CI_{95%}[3; 8]).

W odniesieniu do działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem neutropenii, której ryzyko było niższe w grupie leczonej nilotynibem (RR = 0,56 CI_{95%}[0,38; 0,83]; NNT_{25 mies.} = 11 CI_{95%}[7; 32]). Nie stwierdzono ponadto znamienych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem oraz imatynibem w stosunku do ciężkich działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem.

W grupie nilotynibu ryzyko wzrostu poziomu AST, ALT, bilirubiny, lipazy i glukozy było istotnie statystycznie większe niż w grupie otrzymującej imatynib. Natomiast podwyższony poziom kreatyniny, fosfatazy alkalicznej oraz obniżony poziom fosforu częściej odnotowywano u pacjentów leczonych imatynibem. Spośród nieprawidłowości biochemicznych w stopniu 3. lub 4. różnice istotne statystycznie na niekorzyść nilotynibu obserwowano dla wzrostu poziomu glukozy oraz bilirubiny.

Z informacji i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez EMA, FDA i MHRA wynika, że stosowanie imatynibu może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zastoinowej niewydolności serca oraz niewydolności lewokomorowej, natomiast w przypadku nilotynibu opublikowano ostrzeżenia dotyczące możliwych interakcji z innymi lekami, m.in. przeciwwskazanie do stosowania nilotynibu razem z preparatami powodującymi wydłużenie odstępu QT w EKG oraz zalecenie, aby rozważyć redukcję

dawki u pacjentów z uszkodzeniem wątroby.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania DAS vs IM

Zaobserwowano, że w trakcie 24 miesięcy terapii w grupie dazatynibu istotnie statystycznie wyższy niż w grupie imatynibu był skumulowany odsetek pacjentów uzyskujących:

- większą odpowiedź molekularną (MMR): RB = 1,38 CI_{95%}[1,18; 1,62], NNT = 6 CI_{95%}[4; 11],
- całkowitą odpowiedź molekularną (CMR⁴): RB = 1,54 CI_{95%}[1,12; 2,11]; NNT = 9 CI_{95%}[6; 36],
- całkowitą odpowiedź molekularną (CMR^{4,5}): RB = 2,01 CI_{95%}[1,24; 3,25]; NNT = 12 CI_{95%}[8; 36].

Dazatynib do 12. miesiąca terapii zwiększał również prawdopodobieństwo uzyskania CCgR, natomiast po 24 miesiącach różnica nie była już istotna statystycznie (RR = 1,05 CI_{95%}[0,97; 1,46].

W przeciwieństwie do nilotynibu, nie wykazano, aby stosowanie dazatynibu zamiast imatynibu przez okres 24 miesięcy przyczyniało się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka progresji do zaawansowanych faz choroby (RR = 0,60 CI_{95%}[0,27; 1,35]) ani ryzyka zgonu z powodu progresji PBSz (RR = 0,80 [0,32; 1,99]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DAS vs IM

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie dazatynibu zamiast imatynibu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wysięku opłucnowego (RR = 16,28 CI_{95%}[4,57; 57,96]; NNH_{14 mies} = 9 CI_{95%}[7; 14]), natomiast zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- retencji płynów ustrojowych (RR = 0,58 CI_{95%}[0,45; 0,75]; NNT_{25 mies} = 6 CI_{95%}[4; 10]),
- obrzęków powierzchniowych (RR = 0,30 CI_{95%}[0,20; 0,44]; NNT_{25 mies} = 4 CI_{95%}[4; 6]),
- zapalenia mięśni (RR = 0,23 CI_{95%}[0,12; 0,44]; NNT_{14 mies} = 8 CI_{95%}[6; 13]),
- bólów mięśniowych (RR = 0,36 CI_{95%}[0,24; 0,55]; NNT_{14 mies} = 8 CI_{95%}[6; 13]),
- wymiotów (RR = 0,66 CI_{95%}[0,43; 0,966]; NNT_{14 mies} = 23 CI_{95%}[12; >10³]),
- nudności (RR = 0,48 CI_{95%}[0,36; 0,64]; NNT_{14 mies} = 7 CI_{95%}[5; 11]),
- wysypki (RR = 0,64 CI_{95%}[0,42; 0,99]; NNT_{25 mies} = 17 CI_{95%}[9; 565]),

W odniesieniu do działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem anemii (RR = 1,64 CI_{95%}[1,02; 2,65]; NNH_{25 mies} = 23 CI_{95%}[12; 420]) oraz trombocytopenii (RR = 1,85 CI_{95%}[1,29; 2,66]; NNH_{25 mies} = 11 CI_{95%}[7; 26]), których ryzyko było wyższe w grupie leczonej dazatynibem. Z kolei w grupie dazatynibu rzadziej odnotowywano hipofosfatemię (RR = 0,28 CI_{95%}[0,17; 0,45]; NNT_{25 mies} = 9 CI_{95%}[7; 13]), i hipokaliemię (RR = 0,18 CI_{95%}[0,03; 1,00]; NNT_{25 mies} = 74 CI_{95%}[40; 601]).

Z informacji i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez EMA, FDA i MHRA wynika, że stosowanie dazatynibu może wiązać się z ryzykiem wystąpienia retencji płynów, zastoinowej niewydolności serca, niewydolności lewokomorowej, dysfunkcji rozkurczowej oraz zawału serca.

Wyniki porównania pośredniego NIL vs DAS

W porównaniu pośrednim metodą Buchera (przeprowadzonym w oparciu o dane z badań DASISION i ENESTnd) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem a dazatynibem po 24 miesiącach leczenia odnośnie:

metodą Buchera

- większej odpowiedzi molekularnej (MMR): OR = 1,55 CI_{95%}[0,95; 2,55],
- całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR⁴): OR = 1,73 CI_{95%}[0,996; 3,02],
- całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR^{4.5}): OR = 1,41 CI_{95%}[0,69; 2,88],
- całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR): OR = 1,39 CI_{95%}[0,76; 2,56],
- progresji choroby do AP lub BP: OR = 0,27 CI_{95%}[0,05; 1,54],
- zgonów ogółem: OR = 0,71 CI_{95%}[0,22; 2,26],
- zgonów związanych z PBSz: OR = 0,44 CI_{95%}[0,11; 1,78].

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie nilotynibu zamiast dazatynibu istotnie statystycznie zmniejsza odsetek pacjentów doświadczających:

- anemii w stopniu 1–4 (OR = 0,40 CI_{95%}[0,22; 0,75]),
- trombocytopenii w stopniu 1–4 (OR = 0,50 CI_{95%}[0,31; 0,83]),
- neutropenii w stopniu 1–4 (OR = 0,27 CI_{95%}[0,16; 0,44]),
- neutropenii w stopniu 3–4 (OR = 0,42 CI_{95%}[0,23; 0,78]),
- biegunki w stopniu 1–4 (OR = 0,27 CI_{95%}[0,14; 0,52]),
- wysięków opłucnowych (RD = -0,12 [-0,16; -0,08]).

Dazatynib z kolei w porównaniu z nilotynibem redukował szansę wystąpienia bólów mięśniowych i wysypki stopnia 1–4. Nie stwierdzono różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do częstości raportowania pozostałych działań niepożądanych. Analiza nieprawidłowych wyników oznaczeń biochemicznych w stopniach 3–4 nie wykazała różnic pomiędzy interwencjami, z wyjątkiem hipofosfatemii, której większą szansę wystąpienia stwierdzono w grupie nilotynibu.

Wnioski

Nilotynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwnowotworowego. Pacjenci leczeni nilotynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem osiągnęli większą korzyść w zakresie odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, co przekładało się na redukcję ryzyka progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych, a także redukcję śmiertelności związanej z PBSz. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia nilotynibem w porównaniu z imatynibem w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko związane z występowaniem działań niepożądanych hematologicznych, żołądkowo-jelitowych oraz objawów retencji płynów. Stosowanie nilotynibu związane było natomiast z częstszym występowaniem zmian skórnych oraz zaburzeń biochemicznych, takich jak wzrost poziomu enzymów wątrobowych, bilirubiny oraz glukozy. Zaobserwowane różnice w skuteczności i bezpieczeństwie wskazują na istotną klinicznie przewagę nilotynibu nad imatynibem.

Nilotynib jest lekiem co najmniej równie skutecznym jak dazatynib, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu pośrednim nie wykazano wprawdzie istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem a dazatynibem odnośnie skuteczności, tym niemniej, w zestawieniu obu leków z imatynibem, nilotynib wydaje się przynosić większe korzyści niż dazatynib, zwłaszcza jeśli chodzi o wpływ na istotne dla pacjenta punkty końcowe, w odniesieniu do których nie wykazano przewagi dazatynibu nad imatynibem. Nilotynib powoduje także mniej zaburzeń hematologicznych, krwawień, wysięków opłucnowych oraz biegunek, natomiast częściej prowadzi do zmian skórnych oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych i trzustkowych. Ostrzeżenia dotyczące

możliwości wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych były najczęstszymi spośród publikowanych przez EMA, FDA i MHRA w odniesieniu do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej, przy czym nilotynib jako jedyny z tej grupy leków nie został wymieniony jako potencjalna przyczyna zastoinowej niewydolności serca, niewydolności lewokomorowej oraz zawału serca.

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu w porównaniu z imatynibem oraz dazatynibem w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe):

Populacja: dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej

Interwencja: nilotynib 300 mg dwa razy dziennie

Komparatory: imatynib 400 mg raz dziennie,
dazatynib 100mg raz dziennie

Punkty końcowe:

- odpowiedź molekularna
- progresja choroby do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP)
- odpowiedź cytogenetyczna
- odpowiedź hematologiczna
- przeżycie wolne od progresji
- przeżycie całkowite
- zgony
- działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia, w tym:
 - hematologiczne
 - skórne
 - żołądkowo–jelitowe
 - obrzęki
 - nieprawidłowe wyniki testów biochemicznych
 - inne

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatora został poprzedzony szczegółową analizą problemu decyzyjnego, w ramach której, kierując się zaleceniami wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, jako komparatory dla nilotynibu wskazano imatynib oraz dazatynib. Imatynib jest aktualnie najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w I linii PBSz. Dazatynib, podobnie jak nilotynib, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji, zarejestrowanym przez EMA i FDA do stosowania w I linii PBSz, a co za tym idzie z pewnością stanowi opcję terapeutyczną dla nilotynibu. [1, 2].

Wśród innych leków zarejestrowanych do leczenia PBSz należy wymienić ponadto chemioterapię (hydroksymocznik, busulfan) oraz terapię immunomodulującą (IFN).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi w Polsce wytycznymi terapią pierwszoliniową w PBSz jest imatynib, który praktycznie wyparł wcześniejsze metody terapeutyczne, takie jak IFN czy chemioterapię, ze względu na większą skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa. [3] Preparaty nienależące do inhibitorów kinazy tyrozynowej obecnie stosowane są tylko sporadycznie, jako leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik) lub w wybranych grupach pacjentów (np. IFN u kobiet w ciąży). Znaczne wydłużenie przeżycia dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej sprawiło, że są one aktualnie opcją korzystniejszą nawet w porównaniu z allogenicznym HSCT, który wprawdzie (jako jedyna metoda) pozwala uzyskać całkowite wyleczenie, ale ze względu na wysokie ryzyko powikłań nie stanowi alternatywy w nowo zdiagnozowanej PBSz. [4] Może być stosowany tylko u pacjentów opornych na inhibitory kinazy tyrozynowej lub w fazach bardziej zaawansowanych. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest konieczność znalezienia zgodnego dawcy.

Inhibitory II generacji, czyli dazatynib oraz nilotynib, dotychczas (zgodnie z obowiązującymi wytycznymi) stosowane były jako leczenie II linii, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Ograniczenie do II linii terapii wynikało ze wskazań rejestracyjnych oraz dostępnych dowodów naukowych. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badań z randomizacją wskazujące, że zarówno nilotynib, jak i dazatynib mogą być opcją terapeutyczną dla imatynibu w I linii terapii. W ślad za wynikami tych badań Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) zaaprobowały stosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w leczeniu pierwszoliniowym pacjentów z PBSz, uznając, że posiadają one większy potencjał inhibicyjny oraz powodują szybszą i głębszą odpowiedź na leczenie niż imatynib. [5–8] Opublikowane w ostatnim czasie wytyczne NCCN w I linii PBSz zalecają stosowanie jednego z trzech dostępnych inhibitorów kinazy tyrozynowej, czyli imatynibu, nilotynibu lub dazatynibu. [9] Z kolei Komitet ds. Oceny Technologii Medycznych, będący organem doradczym brytyjskiego NICE przedłożył do konsultacji społecznych projekt wytycznych, w których zalecono stosowanie nilotynibu lub imatynibu jako terapii inicjującej w I linii PBSz, natomiast nie zalecano stosowania dazatynibu w tym wskazaniu ze względu na niekorzystny stosunek kosztów do efektywności. [10]

Podsumowując, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu w I linii PBSz, będzie on zastępował stosowany dotychczas powszechnie imatynib (**komparator podstawowy**).

Imatynib spełnia więc wymogi, jakimi powinien cechować się komparator wg wytycznych AOTM – jest opcją aktualnie najczęściej stosowaną i zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto, z punktu widzenia płatnika przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych przydatne może być również porównanie ocenianej interwencji z dazatynibem (**komparator dodatkowy**), który podobnie jak nilotynib jest inhibitorem II generacji, rekomendowanym przez towarzystwa onkologiczne (NCCN) do leczenia I linii PBSZ jako lek skuteczniejszy od imatynibu.

Szczegółowe dane potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo imatynibu w I linii PBSz w oparciu o przegląd systematyczny badań randomizowanych i obserwacyjnych zaprezentowano w oddzielnym dokumencie, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy. [11]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani, dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz) w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

2.2. Definicja

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

- chromosomu Philadelphia w badaniu cytogenetycznym i/lub
- genu BCR-ABL w badaniu wykonanym metodą PCR lub FISH. [4, 12, 13]

W oparciu o odsetek blastów we krwi obwodowej i w szpiku wyróżnia się trzy fazy w rozwoju choroby: fazę przewlekłą, fazę akceleracji oraz fazę blastyczną, inaczej zwaną kryzą blastyczną (Rozdz. 2.6).

2.3. Objawy i rozpoznanie

U około 40% pacjentów choroba ma przebieg bezobjawowy, a rozpoznanie ma zwykle miejsce w trakcie rutynowo wykonywanej morfologii krwi. W pozostałych 60% przypadków występują niecharakterystyczne objawy ogólne, takie jak osłabienie, poty nocne, utrata wagi lub objawy wynikające z powiększenia śledziony lub związane z dużą leukocytozą ($>2 \times 10^5$ – $3 \times 10^5/\mu\text{l}$). Rozpoznanie opiera się na ocenie wyników badania morfologicznego krwi i szpiku oraz badaniach cytogenetycznych i molekularnych. [4, 12, 14]

2.4. Epidemiologia

Białaczki to najczęściej występujące nowotwory krwi. Jest to niejednorodna grupa obejmująca liczne schorzenia, z których głównymi są: ostra białaczka limfoblastyczna (OBL), przewlekła białaczka limfocytarna (PBL), ostra białaczka szpikowa (OBSz) oraz przewlekła białaczka szpikowa (PBSz). Według WHO w 2008 roku białaczki stanowiły około 2,8% wszystkich diagnozowanych nowotworów i były przyczyną zgonów u 257 tys. osób na całym świecie. [12, 15]

2.4.1. Sytuacja epidemiologiczna na świecie

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) stanowi od 15% do 20% wszystkich rozpoznawanych białaczek. [16] Według dostępnych danych epidemiologicznych zachorowalność z powodu PBSz na świecie wynosi od 0,6 do 2 przypadków na 100 tys. osób rocznie, a mediana wieku w momencie rozpoznania mieści się w przedziale od 50 do 60 lat. [4, 17–19] Według rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych (*Surveillance, Epidemiology and End Results*, SEER) zachorowalność wynosi 1,5 przypadku na 100 tys. rocznie, natomiast mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 65 lat, a zatem jest wyższa, niż wskazują na to dane epidemiologiczne z innych krajów (Polska, Irlandia Północna). [4, 18, 20] Jedną z możliwych przyczyn tych rozbieżności jest fakt, że rejestr SEER obejmuje swoim zasięgiem jedynie 28% populacji mieszkającej w USA. [21] Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego we Francji w latach 1985–2006 wykazały niemal dwukrotny wzrost wskaźnika chorobowości z poziomu 5,8 na 100 tys. mieszkańców w roku 1998 do 10,4 na 100 tys. mieszkańców w 2007. Wzrost chorobowości w tym okresie związany był z wprowadzeniem do leczenia PBSz inhibitorów kinazy tyrozynowej, który skutkowało istotnym wydłużeniem przeżycia pacjentów. [17] Częstsze zachorowania na PBSz odnotowuje się wśród mężczyzn. Według różnych opracowań proporcja chorujących mężczyzn do kobiet wynosi od 1,4:1 do 2,2:1. [4, 18, 19, 22]

2.4.2. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce

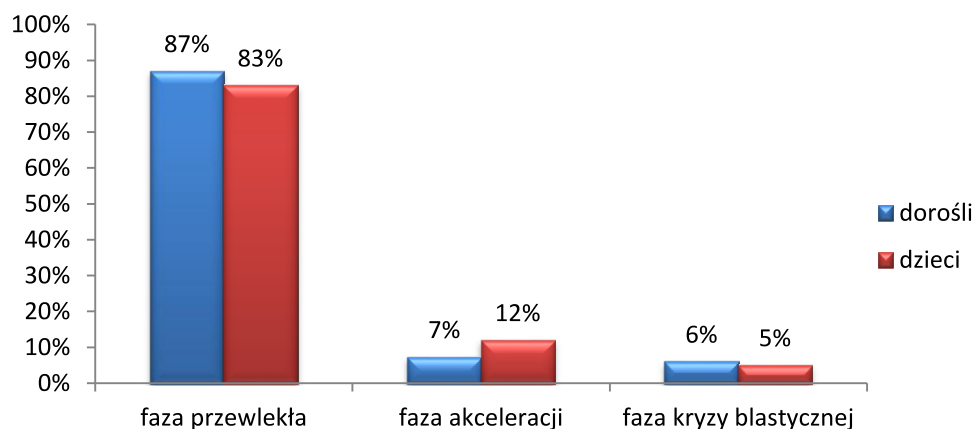
Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych (KBDN) ustalono, że w roku 2007 w Polsce odnotowano łącznie 1031 zachorowań na białaczki szpikowe. [23] Niestety w rejestrze nie są gromadzone informacje z podziałem na rodzaje białaczek szpikowych, dlatego nie jest możliwe precyzyjne określenie zapadalności na PBSz w Polsce. Według danych NFZ rocznie w Polsce rozpoznawanych jest około 350 nowych przypadków PBSz, co odpowiada zapadalności poniżej 1 na 100 tys. osób/rok. [4]

Odnaleziono dwa badania epidemiologiczne dotyczące PBSz w Polsce. Należy jednak podkreślić, iż zebrane informacje pochodziły z okresu, gdy u większości chorych stosowano hydroksymocznik lub interferon. W międzyczasie terapią z wyboru u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz stał się imatynib, w związku z czym przedstawione poniżej dane dotyczące śmiertelności mają głównie wartość historyczną.

Wyniki badania epidemiologicznego Hołowiecka 2003, przeprowadzonego w oparciu o dane zebrane z 47 ośrodków hematologicznych (w tym wszystkich akademickich), wskazują, że w 2002 roku w Polsce na PBSz leczono 1 023 pacjentów. Spośród nich 957 to osoby dorosłe (472 mężczyzn, 449 kobiet, stosunek 1,03 : 1), a 67 to osoby poniżej 18. roku życia (28 dziewczynek i 37 chłopców; stosunek 1,3 : 1). Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 47 lat w grupie osób dorosłych oraz 11 lat w grupie dzieci. Największy odsetek stanowili pacjenci w fazie przewlekłej PBSz (Wykres 1). [24] Zapadalność oszacowano na 0,53 przypadków na 100 tys. na rok. Wartość ta jest niższa niż wskazują na to dane z innych krajów. [24] Rozbieżności te mogą wynikać z faktu, że nie wszystkie nowe zachorowania są rozpoznawane lub że rozpoznanie następuje później niż w innych krajach. Można też przypuszczać, że część pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, pomimo stwierdzenia PBSz nie jest leczona w specjalistycznych ośrodkach. [24]

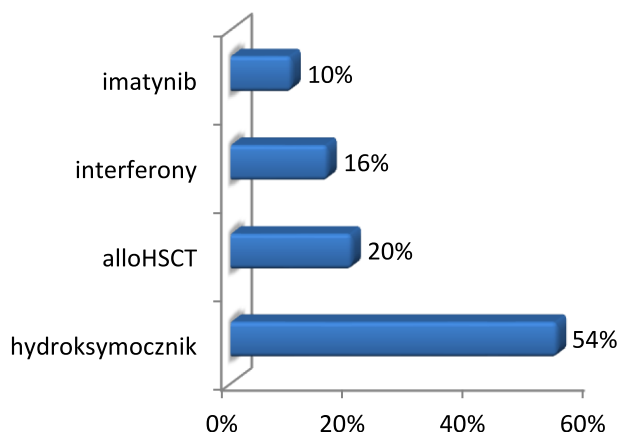
Wykres 1.

Odsetek pacjentów w poszczególnych fazach przewlekłej białaczki szpikowej w 2002 roku w Polsce



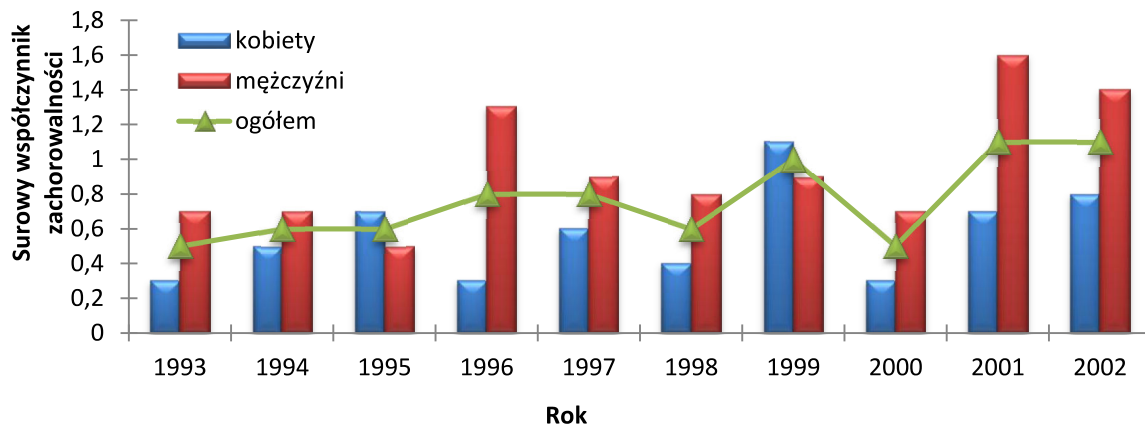
W badaniu Hołowiecka 2003 wykazano również, że mediana czasu przeżycia niezależnie od daty rozpoznania choroby w grupie osób dorosłych wynosiła 3 lata, natomiast w grupie dzieci – 4 lata. [24] Wyniki te znacznie odbiegają od aktualnych danych dotyczących przeżywalności pacjentów z PBSz, co wynika z faktu, że w tamtym okresie (2002 rok) zaledwie 10% pacjentów leczona była imatynibem, natomiast ponad połowa stosowała wyłącznie hydroksymocznik (Wykres 2). [24] Niewielki odsetek chorych stosujących imatynib należy tłumaczyć tym, że lek ten został zarejestrowany w Polsce dopiero pod koniec 2001 roku.

Wykres 2.
Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi metodami terapeutycznymi w Polsce w 2002 roku

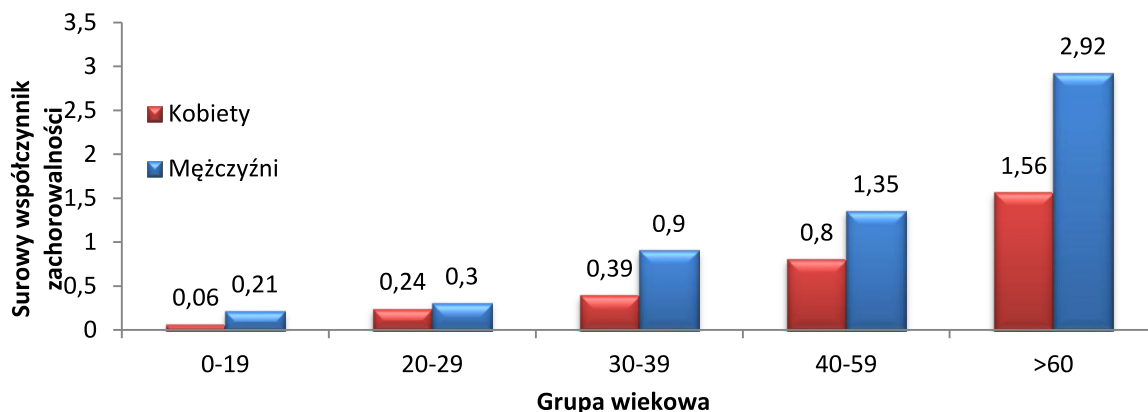


Interesujących danych na temat epidemiologii PBSz w Polsce dostarcza również praca Prejzner 2004, przeprowadzona na terenie województwa pomorskiego. Wykazano w niej, iż w latach 1993–2002 surowy współczynnik zachorowalności wzrósł ponad dwukrotnie z wartości 0,5/100 tys./rok w roku 1993 do 1,1/100 tys./rok w roku 2002. Na wzrost ogólnej liczby nowych zachorowań, który uwidocznił się w sposób szczególny w latach 2001–2002 wpływ miała głównie duża liczba nowo zdiagnozowanych przypadków wśród mężczyzn. Uśredniony, dziesięcioletni współczynnik zachorowalności wynosi 0,8/100 tys./rok i jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet (0,9 oraz 0,6/100 tys./rok odpowiednio) (Wykres 3). [25] Wykazano ponadto wzrost zachorowalności na PBSz z wiekiem. Wśród mężczyzn w przedziale wiekowym 0–19 lat wynosi 0,21/100 tys./rok, podczas gdy w grupie powyżej 60 r.ż. 2,92/100 tys./rok. U kobiet w tych samych grupach wiekowych zapadalność kształtowała się odpowiednio na poziomie 0,06/100 tys./rok oraz 1,56/100 tys./rok (Wykres 4). [25]

Wykres 3.
Zachorowalność na PBSz w podziale ze względu na płeć na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002

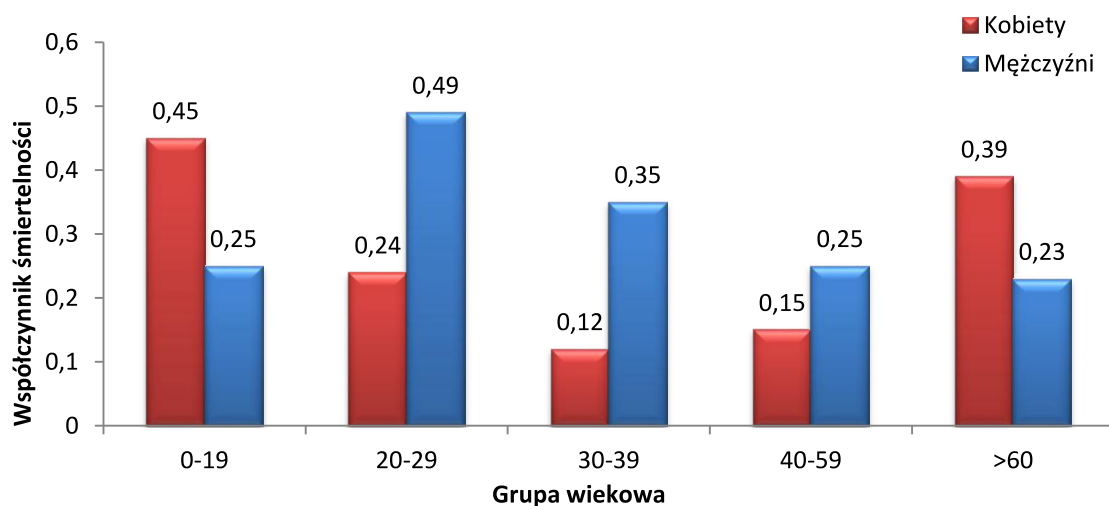


Wykres 4.
Zachorowalność na PBSz z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002



W tej samej pracy (Prejzner 2002) stwierdzono, że współczynnik chorobowości dla województwa pomorskiego w 2002 roku wynosił 4,0/100 tys./rok i był większy niż w poprzednich latach (odpowiednio 3,5/100 tys./rok w roku 2001 oraz 2,9/100 tys./rok w roku 2000). [25] Współczynnik umieralności rozumiany jako iloraz liczby zgonów w danym roku do liczebności obserwowanej populacji w tym samym roku w latach 1997–2002 wynosił 0,54/100 tys./rok. W tym samym okresie czasu współczynnik śmiertelności, zdefiniowany jako stosunek umieralności do zapadalności, wynosił 0,57/100 tys./rok, przy czym w grupie wiekowej do 60. roku życia wyższą śmiertelność obserwowano wśród mężczyzn, natomiast po 60. roku życia – wśród kobiet (Wykres 5). [25]

Wykres 5.
Współczynnik śmiertelności z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1997–2002



2.5. Etiologia i patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej

2.5.1. Czynniki etiologiczne

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą nabytą. Nie stwierdzono jej jednoczesnego występowania u bliźniąt monozygotycznych. Jedynym dotychczas poznanym czynnikiem etiologicznym przewlekłej białaczki szpikowej jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, gdyż zaobserwowano znaczący wzrost zachorowań wśród radiologów, pacjentów poddawanych radioterapii, a także w populacji japońskiej poddanej ekspozycji na radiację po wybuchu bomby atomowej w 1945 roku. [18, 26, 27]

2.5.2. Patogeneza choroby

Podstawowym wskaźnikiem cytogenetycznym przewlekłej białaczki szpikowej jest obecność chromosomu Philadelphia z genem BCR-ABL, który wykrywany jest według różnych źródeł u około 90–95% nowo zdiagnozowanych przypadków. [26, 27] Według klasyfikacji nowotworów układu hematopoetycznego, opublikowanego w 2008 roku przez WHO, przewlekłą białaczkę szpikową zaliczono do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych. Warunkiem koniecznym do rozpoznania PBSz według WHO jest obecność genu fuzyjnego BCR-ABL. W przypadku, gdy badanie molekularne wykluczy jego obecność należy brać pod uwagę inną jednostkę z grupy nowotworów mieloproliferacyjnych. [28]

Uważa się, iż rozwój PBSz rozpoczyna się od pojedynczej, pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku kostnego, która w wyniku mutacji uzyskała zdolność do niekontrolowanych podziałów prowadząc do rozrostu guza. [29] Za przewagę proliferacyjną komórek nowotworowych nad prawidłowymi komórkami szpiku odpowiada aktywność kinazy tyrozynowej, której gen zlokalizowany jest na chromosomie Philadelphia (Ph), powstającym na skutek wzajemnej translokacji długich ramion chromosomu 9 i 22. W wyniku tej translokacji dochodzi do wytworzenia genu fuzyjnego BCR-ABL, stanowiącego połączenie genu BCR z chromosomu 22 oraz protoonkogenu ABL z chromosomu 9. W naturalnych warunkach gen ABL jest protoonkogenem kodującym kinazę tyrozynową, której synteza zachodzi głównie we wczesnych fazach zróżnicowania komórek, a jej aktywność w komórce podlega ścisłej regulacji poprzez liczne oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Wzrost aktywności kinazy ABL wpływa na reorganizację cytoszkieletu i wzrost potencjału migracyjnego komórki, a także, poprzez inne kinazy białkowe, pobudza komórki do podziałów mitotycznych. [29]

Białkowe kinazy tyrozynowe są enzymami, które uczestniczą w transporcie reszt fosforanowych z trójfosforanu adenozyliny (ATP) na reszty tyrozyny w białkach, przez co stanowią ważny element wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych. Kinazy tyrozynowe są bezpośrednio zaangażowane w różne procesy komórkowe, takie jak kontrola wzrostu czy różnicowanie się komórek. [26] Z tego względu regulacja aktywności kinaz tyrozynowych jest kluczowa dla prawidłowego

funkcjonowania komórki. Jeżeli kontrola aktywności zostanie zaburzona, może prowadzić to do transformacji nowotworowej i niekontrolowanego wzrostu i rozwoju komórek nowotworowych. [18]

Produktem ekspresji zmutowanego genu BCR-ABL, w zależności od miejsca pęknięcia genu BCR poprzedzającego translokację ramiom chromosomów, mogą być białka o różnych masach molekularnych: p210^{BCR-ABL}, p190^{BCR-ABL}, p230^{BCR-ABL} i inne. W populacji chorych na PBSz niemal u 99% osób wykrywana jest forma białka 210 kDa (p230^{BCR-ABL}). [29] Produkty białkowe zmutowanego genu wykazują aktywność kinazy tyrozynowej i są odpowiedzialne za transformację nowotworową macierzystych komórek krwiotwórczych. [18, 26, 30–32] Aktywność produktów białkowych genu BCR/ABL prowadzi do wzmożonej proliferacji i oporności na apoptozę komórek białaczkowych. Za zaburzenia w procesie proliferacji komórkowej są prawdopodobnie odpowiedzialne integryny uczestniczące w oddziaływaniach pomiędzy podścieliskiem szpiku kostnego a komórkami progenitorowymi.

Poznanie patogenezы choroby oraz zrozumienie roli kinaz tyrozynowych w rozwoju PBSz umożliwiły dalszy rozwój badań nad inhibitorami kinaz tyrozynowych. Wprowadzenie do terapii imatynibu, pierwszego przedstawiciela tej grupy leków, umożliwiło kontrolę choroby oraz istotną poprawę przeżywalności chorych z PBSz. Terapia imatynibem nie pozwala jednak na całkowite wyleczenie i musi być prowadzona przez całe życie lub do momentu stwierdzenia oporności na terapię. W przypadku wystąpienia lekooporności w Polsce stosuje się inhibitory kinazy II generacji (nilotynib oraz dazatynib), które cechują się większą selektywnością oraz silniejszym działaniem hamującym kinazę BCR-ABL. [33, 34] W ostatnim czasie nilotynib oraz dazatynib zostały dopuszczone do I-liniowego leczenia pacjentów z PBSz.

2.5.3. Oporność na imatynib i jej mechanizmy

U części pacjentów w trakcie stosowania imatynibu dochodzi do wykształcenia się oporności, która w zależności od momentu wystąpienia może być zaklasyfikowana jako:

- **pierwotna**, gdy od rozpoczęcia leczenia nie zaobserwowano odpowiedzi hematologicznej i/lub cytogenetycznej,
- **wtórna**, gdy początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie, lecz została ona utracona w trakcie jego kontynuowania. [29]

Przyczyny obu rodzajów oporności mogą być identyczne, niemniej jednak w przypadku oporności pierwotnej stosunkowo częstym podłożem są zaburzenia wchłaniania leku lub zaburzenie jego dystrybucji i wchłaniania komórkowego. Z kolei mechanizmy molekularne, do których należą mutacje domeny katalitycznej, nadekspresja BCR-ABL i redundancja szlaków sygnałowych, są częstszym powodem wykształcenia się oporności wtórnej. [29]

Mutacje punktowe

Uważa się, iż mutacje punktowe w domenie kinazowej stanowią najczęstszą przyczynę oporności, odpowiadając za 42 do 90% przypadków. Jak dotąd wykryto ponad 70 różnych mutacji punktowych w domenie kinazowej. Udowodniono, iż niektóre z nich w istotny sposób modyfikują podatność BCR-ABL na działanie imatynibu. Spośród wszystkich stwierdzonych podstawień, sześć najczęstszych diagnozowanych jest u 66% pacjentów i dotyczy zamiany aminokwasów w pozycjach 315, 253, 255, 351, 250 oraz 359. Niektóre z tych mutacji w znaczący sposób osłabiają również podatność komórek w badaniach *in vitro* na inhibitory BCR-ABL II generacji: nilotynib oraz dazatynib. Stopień oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej wyraża się określając stężenie leku konieczne do zahamowania aktywności BCR-ABL o 50% (IC_{50}). IC_{50} wzrasta wraz z pojawieniem się poszczególnych mutacji, w stosunku do niezmutowanego białka (Tabela 1). [35] Wystąpienie podstawienia T315I wiąże się z drastycznym zmniejszeniem podatności enzymu na działanie wszystkich dostępnych leków, natomiast większość pozostałych mutacji w obrębie domeny katalitycznej osłabia potencjał inhibicyjny nilotynibu i dazatynibu w dużo mniejszym stopniu niż ma to miejsce w przypadku imatynibu. Dodatkowo mutacje mogą występować również w całej cząsteczce, poza domeną katalityczną, prowadząc do zmian konformacyjnych osłabiających interakcje imatynibu z kinazą. [29] Zakłada się, iż inhibitory kinazy BCR-ABL nie indukują powstawania mutacji *de novo*, lecz ich stosowanie wytwarza presję selekcyjną, która faworyzuje proliferację komórek o zmniejszonej podatności na lek. [29]

Tabela 1.
Wpływ mutacji kinazy BCR-ABL na potencjał inhibicyjny niskocząsteczkowych inhibitorów

Mutacja	IC_{50} [ng/ml]		
	Imatynib	Nilotynib	Dazatynib
Brak mutacji	153–400	<5–13	0,4–0,9
G250E	796– >11800	25–116	0,9–4,1
Y253H	>3800–10442	238–688	1,3–10
E255K	1873– >5900	63–299	2,8–6,6
T315I	>3800– >11800	369– >5300	69,3– >500
F359V	826–1077	48–93	1,1–1,4

Nadekspresja BCR-ABL

Nadekspresję BCR-ABL spowodowaną duplikacją genu fuzyjnego *BCR-ABL* zaobserwowano pierwotnie w hodowlach *in vitro*, a następnie potwierdzono u pacjentów z opornością na imatynib. Uważa się, iż nadekspresja BCR-ABL znacznie rzadziej leży u podłoża lekooporności niż mutacje

punktowe w domenie katalitycznej, niemniej jednak w jednym z badań dotyczyła ona 18% pacjentów lekoopornych. [29]

Redundancja szlaków sygnałowych

Substratami kinazy BCR-ABL w komórce są inne białka uczestniczące w przekazywaniu sygnału odpowiedzialnego za modulację procesów życiowych, w wyniku których dochodzi do wzrostu potencjału proliferacyjnego i zahamowania apoptozy. Inhibicja BCR-ABL w normalnych warunkach powinna przywracać komórce jej pierwotny fenotyp lub powodować apoptozę. W związku z istnieniem wielu zależności w skomplikowanych sieciach oddziaływań sygnałowych, sygnały proliferacyjne inicjowane przez BCR-ABL potencjalnie mogą być przekazywane przez inne białka. W takich sytuacjach wyłączenie aktywności BCR-ABL nie powodowałoby zahamowania transformacji nowotworowej komórki. Analizy aktywności genów w komórkach o fenotypie opornym na imatynib, przeprowadzone przy użyciu technologii mikromacierzy, skutkowały wyselekcjonowaniem nadaktywnych genów, których produktami mogą być potencjalne alternatywne przekaźniki sygnału proliferacyjnego. [29]

2.6. Historia naturalna choroby i rokowanie

W przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej wyróżnia się 2 fazy rozwoju choroby, kiedy choroba bezpośrednio z fazy przewlekłej wchodzi w fazę kryzy blastycznej lub, co ma miejsce częściej, obserwowany jest przebieg trójfazowy, w którym faza kryzy blastycznej poprzedzona jest wystąpieniem fazy akceleracji, zwanej również fazą przyspieszoną. [12, 18] Szacuje się, że ok. 85% pacjentów diagnozowanych jest w fazie przewlekłej i to w tej fazie pacjenci najlepiej reagują na terapię. Faza akceleracji i faza blastyczna stwierdzana bywa u 5–10% nowo diagnozowanych pacjentów. [18, 31]

Faza przewlekła (ang. *chronic phase*). Podczas tego okresu choroby dochodzi do szybkiej proliferacji złośliwych komórek progenitorowych. Mimo ich dużej ilości, zachowują one zdolność do różnicowania się. Dopiero utrata potencjału różnicującego prowadzi do progresji choroby. [36] Ze względu na powolny rozwój choroby w tym stadium, ponad 40% pacjentów nie wykazuje objawów choroby i diagnozowanych jest przypadkowo podczas rutynowych badań morfologii krwi. [22, 36] W fazie przewlekłej u części pacjentów występują objawy zmęczenia, krwawienia, podwyższona temperatura ciała, utrata wagi oraz uczucie pełności w jamie brzusznej, spowodowane powiększoną śledzioną. Czas trwania fazy przewlekłej wynosi 3 – 5 lat od momentu postawienia diagnozy. [18, 36] W tej fazie zawartość blastów we krwi znajduje się na poziomie 1 – 15%. Obserwuje się zmiany cytogenetyczne charakteryzujące się obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+), natomiast brak jest doniesień o wtórnych zmianach cytogenetycznych (np. obecność dodatkowego chromosomu Ph) w fazie przewlekłej. [18]

Faza przyspieszona (ang. *accelerated phase*). Nie istnieje uniwersalna definicja tej fazy choroby. [22] Według wytycznych LeukemiaNet diagnozuje się ją, gdy liczba blastów przekroczy 15%, przy równoczesnym zwiększeniu odsetka bazofili powyżej 20% i przetrwałej trombocytopenii niezwiązanej z leczeniem. [35] Objawy kliniczne w fazie akceleracji to wysoka gorączka, uczucie zmęczenia (spowodowane anemią), infekcje, krwawienia. [18, 36] Średni czas trwania fazy akceleracji szacuje się na 18 miesięcy, aczkolwiek czasami dochodzi do nagłego przejścia do fazy kryzy blastycznej w ciągu 6 miesięcy. [36] Według różnych źródeł faza akceleracji może trwać od 6 do 24 miesięcy. [18, 22] Podczas trwania tej fazy oprócz typowych zmian w postaci obecności chromosomu Ph, obserwuje się wtórne zmiany genetyczne związane z obecnością dodatkowego chromosomu Ph, izochromosomu 17q, a także trisomię chromosomu 8 oraz utratę aktywności białek myc oraz p53 (niezbędnych w regulacji komórkowej i indukcji apoptozy). [18]

Faza kryzy blastycznej (ang. *blast crisis*). Definicja fazy kryzy blastycznej również nie została ujednolicona, jednakże najczęściej przyjmuje się, iż rozpoczyna się ona, gdy poziom blastów we krwi przekracza 30%, a wtórne efekty cytogenetyczne są takie same jak w fazie akceleracji. [18] Ze względu na zaawansowanie choroby liczba pacjentów diagnozowanych w czasie kryzy blastycznej jest niewielka w porównaniu do wcześniejszych faz. Czas trwania tej fazy określa się na 3–6 miesięcy, po czym następuje zgon. [18, 36] Niektóre źródła określają medianę przeżycia w fazie kryzy blastycznej na 3–9 miesięcy. [22] Wśród objawów klinicznych wymienia się m.in. przewlekłą anemię, krwawienia, potliwość, ból kości, utratę wagi, powiększoną śledzionę, wątrobę i węzły chłonne. [18, 36] W fazie kryzy blastycznej dochodzi do transformacji mieloidalnej, obserwowanej u ok. 50% pacjentów, limfoidalnej u 25% pacjentów oraz transformacji niezróżnicowanej u 25% pacjentów. Obraz kliniczny tej pierwszej podobny jest do ostrej białaczki szpikowej, a tej drugiej do ostrej białaczki limfoblastycznej. Zaobserwowano, że w przypadku transformacji limfoblastycznej chemioterapia pozwala uzyskać większy odsetek remisji oraz dłuższe przeżycie niż w przypadku transformacji mieloidalnej lub niezróżnicowanej. [22]

2.7. Czynniki prognostyczne

PBSz może się rozwijać w diametralnie różny sposób i w różnym tempie u pacjentów znajdujących się w tej samej fazie zaawansowania choroby. Niekiedy chorobę przez długi okres udaje się zatrzymać w fazie przewlekłej, natomiast innym razem obserwuje się stosunkowo szybką progresję po kilku miesiącach od diagnozy. Analizy przeżycia pacjentów chorych na PBSz wykazały możliwość prognozowania oczekiwanej długości życia pacjentów na podstawie szeregu czynników, które można określić przed rozpoczęciem leczenia. Dwie najpopularniejsze skale oceniające ryzyko u pacjentów z PBSz (Sokala oraz Hasforda) uwzględniają wiek pacjenta, wyniki oznaczeń morfologicznych oraz wielkość śledziony.

Skala Sokala opracowana została na podstawie obserwacji 813 pacjentów z Europy i USA, których leczono w latach 1962 – 1981 za pomocą standardowej chemioterapii. Analiza statystyczna przy zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazała silną korelację pomiędzy szeregiem

czynników prognostycznych oraz przeżywalnością. Porównując wyniki analiz jedno- i wieloczynnikowej, wyselekcjonowano zmienne w istotny sposób korelujące ze złą prognozą przeżycia. Należały do nich: wiek, wielkość śledziony, trombocytoza oraz zwiększony odsetek blastów we krwi (Tabela 2). Stwierdzone zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami a śmiertelnością wykorzystano do opracowania algorytmu pozwalającego obliczyć wartość wskaźnika, na podstawie którego można zakwalifikować pacjenta do jednej z 3 grup rokowniczych różniących się długością przeżycia całkowitego (Tabela 3, Tabela 6). [37] Mediana przeżycia wynosiła 60 miesięcy w grupie charakteryzującej się dobrym rokowaniem oraz 32 miesiące w grupie pacjentów cechujących się złym rokowaniem (Tabela 7). [37]

Tabela 2.
Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – skala Sokala [37]

Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa (wartość p)	Analiza wieloczynnikowa (wartość p)	
		uwzględniająca wszystkie zmienne	analiza krokowa
Płeć męska	0,5	0,06	0,09
Starszy wiek	0,02	0,0009	0,001
Powiększenie śledziony	0,000001	0,00003	0,00005
Powiększenie wątroby	0,00001	0,09	0,1
Niższy hematokryt	0,0004	0,7	0,7
Wyższa liczba leukocytów	0,001	0,6	0,6
Wyższa liczba trombocytów	0,001	0,001	0,004
Wyższy % blastów we krwi	0,000001	0,00003	0,000001

Tabela 3.
Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Sokala

$$\lambda'(t)/\lambda_0(t) = \text{Exp } 0,01116 \times (\text{wiek} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{śledziona} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{ilość płytek}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{odsetek blastów} - 2,10)$$

Skala Hasforda opracowana została w oparciu o dane 1303 pacjentów z PBSz, u których zastosowano interferon α , biorących udział w 14 różnych badaniach klinicznych. Skala Hasforda, podobnie jak skala Sokala, dzieli pacjentów na 3 grupy rokownicze w zależności od wartości wcześniej wyliczonego współczynnika: grupę o dobrym, pośrednim i złym rokowaniu (Tabela 6). Wartość współczynnika Hasforda obliczana jest w oparciu o czynniki prognostyczne, dla których wykazano istotną korelację z przeżywalnością zarówno na podstawie analizy jedno-, jak i wieloczynnikowej: wiek pacjenta, wielkość śledziony, liczbę płytek krwi, odsetek blastów we krwi obwodowej, ilość bazofili oraz ilość eozynofili (Tabela 4, Tabela 5). Przydział do poszczególnych grup

ryzyka został dokonany w oparciu o długość przeżycia. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 98, 65 oraz 42 miesiące odpowiednio w grupie pacjentów z niskim, średnim i wysokim ryzykiem (Tabela 7). [38]

Tabela 4.
Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – wg skali Hasforda [38]

Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa ^a	Analiza wieloczynnikowa ^a
Wiek <50 r.ż.	≤ 0,0001	≤ 0,0001
Wielkość śledziony	≤ 0,0001	≤ 0,0001
Poziom hemoglobiny	≤ 0,0001	0,6494
Liczba leukocytów	0,0004	0,8864
Odsetek blastów	0,0345	0,0214
Odsetek promielocytów	0,0035	0,8845
Odsetek eozynofili	0,0035	0,0868
Odsetek bazofili <3%	0,0017	0,0835
Liczba płytek krwi >1500 × 10 ⁹ /L	≤ 0,0001	0,0002
Odsetek blastów w szpiku kostnym	0,051	0,0877
Utrata wagi	≤ 0,0001	0,1851
Hepatomegalia	0,0331	0,8450
Odsetek erytroblastów	0,0434	0,8968

a) istotność statystyczna 2α = 0,1.

Tabela 5.
Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Hasforda

=0,6666 x wiek [0 kiedy <50; 1 kiedy ≥50] **+0,0420 x wielkość śledziony** [cm poniżej łuku] **+ 0,0584 x**
blasty [%] **+ 0,0413 x eozynofile** [%] **+ 0,2039 x bazofile** [0 kiedy odsetek bazofili <3%; 1 kiedy ≥3%] **+**
1,0956 x ilość płytek [0 kiedy ilość płytek krwi <1500 × 10⁹/l; 1 kiedy ≥1500 × 10⁹/l] x 1000

Tabela 6.
Klasyfikacja grup rokowniczych według skal Sokala i Hasforda

Rokowanie	Wartość wskaźnika Sokala	Wartość wskaźnika Hasforda
Dobre	<0,8	<780
Pośrednie	0,8 - 1,2	780 – 1480
Złe	>1,2	>1480

Tabela 7.
Charakterystyka oraz wyniki uzyskane w analizie przeżycia dla skal Sokala i Hasforda

		Sokal	Hasford
Liczba pacjentów		813 (Europa: 435; USA: 378)	1303 (Europa: 1228; USA: 0)
Mediana wieku (lata)		43	49
Terapia		Chemioterapia (głównie busulfan)	IFN α
Okres badania		1962–1981	1985–1996
Ryzyko	Niskie	32%	40,6%
	Średnie	41%	44,7%
	Wysokie	27%	14,6
Mediana przeżywalności w poszczególnych grupach ryzyka (mies.)	Niskie	60	98
	Średnie	46	65
	Wysokie	32	42

Od czasu, kiedy opracowano przedstawione wyżej skale oceniające ryzyko pacjentów z PBSz, zaszły diametralne zmiany w metodach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Opracowanie i wprowadzenie do obrotu inhibitorów kinaz tyrozynowych niemal całkowicie wyparło dotychczasowe metody leczenia za pomocą standardowej chemioterapii (głównie busulfan) oraz interferonu α . W wyniku tych zmian prognoza przeżycia pacjentów z PBSz uległa znaczącej poprawie. [22] Z tego też powodu zasadność dalszego stosowania skali Sokala u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych bywa obecnie kwestionowana, a najnowsze doniesienia nie są jednoznaczne. [22] W publikacji Martin 2003 wykazano brak zależności pomiędzy przynależnością do grupy ryzyka wg Sokala a przeżywalnością wolną od progresji u pacjentów leczonych imatynibem po niepowodzeniu IFN α . [39] Z kolei w badaniu IRIS, do którego rekrutowano zdiagnozowanych pacjentów leczonych imatynibem, wykazano silną zależność pomiędzy ryzykiem określonym wg skali Sokala a wystąpieniem CCgR oraz przeżyciem wolnym od progresji. Dla przeżycia ogółem skala Sokala w istotny sposób różniła pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem, podczas gdy różnice pomiędzy grupą pacjentów z niskim i średnim przeżyciem nie były istotne statystycznie. Wydaje się, iż

stosowane skale oceny ryzyka pacjentów nadal mogą być pomocne w planowaniu strategii leczenia PBSz. [40]

2.8. Strategie terapeutyczne

2.8.1. Farmakoterapia

Zgodnie z wytycznymi LeukemiaNet, w terapii I linii PBSz aktualnie stosuje się imatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-ABL I generacji, gdyż pozwala on uzyskać lepszą kontrolę choroby i dłuższe przeżycie niż inne terapie farmakologiczne starszej generacji (IFN, cytostatyki), a dzięki mniejszej liczbie powikłań u większości chorych przynosi lepsze efekty niż alloHSCT. Ograniczenie do leczenia imatynibem dotyczą jedynie oporności na terapię (zarówno pierwotnej, jak i wtórnej) oraz nietolerancji leczenia. Termin oporności pierwotnej odnosi się do pacjentów, u których po 3 miesiącach nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, lub po 6 miesiącach nie uzyskano żadnej z możliwych odpowiedzi cytogenetycznych, lub gdy po roku terapii nie zaobserwowano większej odpowiedzi cytogenetycznej. [4] Zjawisko oporności wtórnej polega na utracie osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej lub odpowiedzi cytogenetycznej. Dotyczy głównie zaawansowanych faz PBSz, a zwłaszcza kryzy blastycznej, gdzie występuje u ok. 70% pacjentów. [33] Wydłużanie się czasu do uzyskania odpowiedzi na imatynib stanowi podstawę do przejściowego zwiększenia dawki leku, a w przypadku stwierdzenia lekooporności, u podstawy której leży mutacja inna niż podstawienie T315I, można zaprzestać podawania imatynibu i rozpocząć leczenie innym inhibitorem kinazy BCR-ABL. Środkami stanowiącymi alternatywę dla imatynibu w przypadku wystąpienia oporności są inhibitory II generacji – nilotynib lub dazatynib. U pacjentów, u których wcześniej prowadzono leczenie hydroksymocznikiem, interferonem alfa lub też wykonano przeszczep szpiku, po czym wystąpiła wznowa choroby, również powinno się zastosować imatynib, a w drugiej kolejności dazatynib lub nilotynib. [4]

Warto jednak wspomnieć, że stosowane dotychczas w II linii terapii PBSz – nilotynib i dazatynib – najprawdopodobniej w najbliższym czasie staną się alternatywą dla imatynibu również u pacjentów nowo zdiagnozowanych. W ostatnich latach opublikowano bowiem wyniki dwóch dużych badań RCT, które wskazują, że zastosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w I linii terapii PBSz może przyczynić się do uzyskania większych korzyści zdrowotnych niż stosowanie imatynibu. [41, 42] Oba preparaty zostały dopuszczone do obrotu w pierwszej linii leczenia na terenie Unii Europejskiej oraz USA. [5–8] Dodatkowo, nilotynib uzyskał również pozwolenie na stosowanie u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz na terenie Szwajcarii. [43] Opublikowane w ostatnim czasie wytyczne NCCN zalecają stosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w I linii leczenia PBSz na równi z imatynibem. [9] Komitet ds. Oceny Technologii Medycznych będący ciałem doradczym brytyjskiej organizacji NICE przesłał do konsultacji społecznych projekt rekomendacji, w których zaleca stosowanie nilotynibu jako terapii inicjującej u chorych z PBSz. [10]

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy BCR-ABL ze względu na swoją skuteczność i dobrą tolerancję zarówno w I, jak i II linii terapii stanowią podstawowe narzędzie w walce z PBSz. Niemniej jednak w szczególnych sytuacjach klinicznych ich stosowanie może być znacząco ograniczone lub mogą wystąpić przeciwwskazania do kontynuowania leczenia. W takich przypadkach pacjenci mogą zostać poddani innym formom terapii farmakologicznej przeciw PBSz, do których należą cytostatyki oraz leki immunomodulujące.

Terapia cytostatykami (busulfan i hydroksymocznik) ma charakter paliatywny, gdyż pozwala wprawdzie na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, ale nie ma wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Ze względu na liczne działania niepożądane stosowanie busulfanu stanowi dzisiaj alternatywę wyłącznie dla chorych z opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej I i II generacji, u których niemożliwe jest wykonanie przeszczepu szpiku. Hydroksymocznik stosuje się głównie jako leczenie cytoredukujące, w celu szybkiego zmniejszenia liczby leukocytów, zwykle przed włączeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej. [4]

Terapia immunomodulująca z wykorzystaniem IFN u części pacjentów pozwala na uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej oraz wydłuża przeżycie całkowitego, aczkolwiek w mniejszym stopniu niż imatynib. W związku z tym IFN rekomenduje się głównie w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej u kobiet w ciąży i karmiących piersią. [4]

2.8.2. Przeszczep komórek krwiotwórczych

Przeszczep komórek krwiotwórczych to inwazyjna metoda leczenia PBSz, która jako jedyna pozwala na całkowite wyleczenie pacjenta. Przed wprowadzeniem do leczenia drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy BCR-ABL przeszczepy komórek krwiotwórczych były leczeniem pierwszego rzutu u chorych w fazie przewlekłej w wieku do 55. roku życia, pod warunkiem posiadania spokrewnionego dawcy szpiku. W sytuacji gdy dawca szpiku nie był spokrewniony z biorcą, górna granica wieku biorcy wynosiła 45 lat, co w przypadku PBSz w istotny sposób redukowało liczbę pacjentów, u których ta metoda mogła być zastosowana. [4] Obecnie uważa się, iż ze względu na wysoką toksyczność chemioterapii stosowanej w ramach przygotowania pacjenta do transplantacji oraz dużym ryzykiem zgonu i licznych powikłań na skutek samej procedury, większe korzyści można uzyskać stosując inhibitory kinazy tyrozynowej. Allogeniczny HSCT powinien być natomiast rozważany w przypadku:

- niepowodzenia leczenia inhibitorami kinazy BCR-ABL spowodowanego mutacją T315I,
- zaawansowanych stadiów choroby. [4]

Zabieg polega na transplantacji komórek krwiotwórczych w takiej ilości, aby umożliwić odtworzenie prawidłowego procesu hematopoezy w organizmie pacjenta. Ze względu na pochodzenie przeszczepianych macierzystych komórek krwiotwórczych wyróżnia się trzy rodzaje przeszczepów:

- klasyczny przeszczep komórek szpiku kostnego, który jest wykonywany z użyciem komórek pobranych drogą aspiracji ze szpiku kostnego dawcy,
- przeszczep komórek krwi obwodowej,

- przeszczep komórek krwi pępowinowej pozyskiwanych w trakcie porodu.

Komórki macierzyste posiadają zdolność różnicowania się do innych typów komórek, w tym także do komórek szpiku. Po podaniu dożylnym komórki macierzyste zagnieżdżają się i po namnożeniu odpowiadają za odtworzenie funkcji krwiotwórczych szpiku. [44, 45]

Do najczęściej obserwowanych powikłań związanych z przeszczepem szpiku należą:

- powikłania wczesne, związane z toksycznością postępowania przygotowawczego: ciężkie powikłania infekcyjne i krwotoczne związane z okresem głębokiej neutropenii i małopłytkowości bezpośrednio po transplantacji, nudności, wymioty, rumień, utrata owłosienia, zapalenie błony śluzowej, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół niedrożności zatokowej wątroby, rozlane śródmiąższowe zapalenie płuc, zakrzepowa mikroangiopatia,
- powikłania późne, związane z toksycznością postępowania przygotowawczego: azoospermia, zmniejszenie stężenia testosteronu, osłabienie libido, niewydolność jajników, przedwczesne przekwitanie, osteoporoza, niewydolność tarczycy, zaćma, nowotwory wtórne,
- choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi,
- niewydolność/odrzućenie przeszczepu,
- długotrwałe upośledzenie oporności. [44]

2.9. Cele terapeutyczne i punkty końcowe wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia PBSz

PBSz jest postępującą chorobą, która w zaawansowanych stadiach wiąże się z obniżeniem jakości życia, a nieleczona nieuchronnie prowadzi do zgonu. Obecnie nie ma możliwości całkowitej eradykacji choroby za pomocą dostępnej farmakoterapii, dlatego też główne cele leczenia skupiają się wokół wydłużenia czasu przeżycia, zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy jakości życia chorych. W praktyce klinicznej do oceny skuteczności terapii wykorzystuje się również markery biochemiczne i cytogenetyczne, takie jak uzyskanie remisji hematologicznej, cytogenetycznej lub/i molekularnej. Pomimo że odpowiedzi te są surogatami, to jednak w warunkach klinicznych pozwalają na ocenę czy stosowanie terapii jest skuteczne u danego pacjenta, a co za tym idzie służą do podjęcia decyzji odnośnie dalszego leczenia (kontynuacja terapii lub zmiana na inny rodzaj terapii). [35] Dodatkowo istnieją dowody świadczące, iż uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej w sposób istotny statystycznie koreluje z dłuższym przeżyciem pacjentów. [1]

2.9.1. Odpowiedź hematologiczna

Odpowiedź hematologiczna polega na ocenie wartości składników morfotycznych krwi, takich jak liczba leukocytów, płytek krwi, bazofili, mielocytów, promielocytów i mieloblastów, których zwiększona ilość związana jest z nadaktywnością szpiku kostnego.

W zależności od uzyskanych wyników niektóre źródła rozróżniają stopnie nasilenia odpowiedzi hematologicznej. Szczegółowe kryteria uzyskania odpowiedzi opisano w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Definicje odpowiedzi hematologicznej według wytycznych praktyki klinicznej

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
Wytyczne LeukemiaNet		
odpowiedź hematologiczna	całkowita (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • WBC <10 x 10⁹/l, • bazofile <5%, • brak mielocytów, promielocytów, mieloblastów w rozmazie, • PLT <450 x 10⁹/l, • niewyczuwalna śledziona.
	Wytyczne NCCN	
odpowiedź hematologiczna	całkowita (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • normalizacja obrazu krwi obwodowej z WBC <10 x 10⁹/l, • PLT <450 x 10⁹/l, • brak form niedojrzałych w rozmazie krwi obwodowej, • brak objawów choroby z niewyczuwalną śledzioną.
	częściowa (PHR)	<ul style="list-style-type: none"> • normalizacja obrazu krwi obwodowej z WBC <10 x 10⁹/l, • PLT <50% wartości wyjściowej, ale >450 x 10⁹/l, • obecność form niedojrzałych, • splenomegalia ale śledziona pomniejszona o 50% wymiaru wyjściowego.

2.9.2. Odpowiedź cytogenetyczna

Odpowiedź cytogenetyczna opiera się na ocenie ilości metafazowych komórek Ph⁺. Wynik badania cytogenetycznego komórek szpiku informuje o proporcjach dzielących się komórek nowotworowych do komórek normalnych. W wyniku stosowania inhibitorów BCR-ABL dochodzi do selektywnego zahamowania wzrostu komórek nowotworowych i skierowania ich na drogę apoptozy. Niski odsetek komórek Ph⁺ lub brak ich detekcji świadczy o skuteczności leczenia, w wyniku którego doszło do częściowego zahamowania rozrostu. Wysoki odsetek komórek Ph⁺ może stanowić sygnał informujący o oporności nowotworu na stosowaną terapię.

W zależności od uzyskanych wyników wyróżnia się stopnie nasilenia odpowiedzi cytogenetycznej, których szczegółowe kryteria opisano w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Definicje odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
Wytyczne LeukemiaNet		
odpowiedź cytogenetyczna	całkowita (CCgR)	brak metafaz Ph ⁺
	częściowa (PCgR)	1%–35% metafaz Ph

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
	mniejsza (mCgR)	36%–65% metafaz Ph
	minimalna (minCgR)	66%–95% metafaz Ph
	brak (noCgR)	>95% metafaz Ph
Wytyczne NCCN		
odpowiedź cytogenetyczna	całkowita (CCgR)	brak metafaz Ph
	większa (MCgR)/ (całkowita + częściowa)	0%–35% metafaz Ph
	częściowa (PCgR)	1%–34% metafaz Ph
	mniejsza (mCgR)	35%–90% metafaz Ph

2.9.3. Odpowiedź molekularna

Odpowiedź molekularna polega na ocenie ilościowej transkryptu BCR-ABL przy użyciu metody PCR lub FISH w komórkach szpiku lub krwi obwodowej. Najczęściej uzyskane wartości odpowiedzi molekularnej podaje się jako stosunek ilości transkryptu zmutowanego genu BCR-ABL do transkryptu naturalnego genu ABL lub jako redukcję poziomu transkryptu BCR-ABL w stosunku do wartości standardowej wyrażoną w skali logarytmicznej. Jako standardową wartość referencyjną przyjęto uważać średni wyjściowy poziom transkryptu BCR-ABL z badania IRIS.

Metody służące do oceny odpowiedzi molekularnej należą do najczulszych dlatego też ten rodzaj remisji służy powszechnie do oceny skuteczności w badaniach klinicznych nowych leków (Tabela 10).

Tabela 10.
Definicje odpowiedzi na molekularnej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
Wytyczne LeukemiaNet		
odpowiedź molekularna	całkowita (CMR)	niewykrywalne BCR-ABL mRNA za pomocą PCR w dwóch kolejnych oznaczeniach przy czułości $>10^4$
	większa (MMR)	stosunek BCR-ABL do ABL $<0,1\%$
Wytyczne NCCN		
odpowiedź molekularna	całkowita (CMR)	niewykrywalne BCR-ABL mRNA za pomocą PCR
	większa (MMR)	$\geq 3\log$ redukcja BCR-ABL mRNA

Ze względu na dostępność coraz bardziej czułych metod ilościowej oceny poziomu transkryptu BCR-ABL oraz konieczność ujednoczenia sposobu raportowania remisji molekularnej wprowadzono następujące definicje poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej: [46]

Większa odpowiedź molekularna (MMR): zdefiniowana jako ≥ 3 log redukcję poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością $\leq 0,1\%$ dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.

Całkowita odpowiedź molekularna (CMR): stanowi głębszy poziom odpowiedzi od MMR, wyróżnia się następujące stopnie jej nasilenia:

- **CMR⁴:** zdefiniowana jako ≥ 4 log redukcję poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością $\leq 0,01\%$ dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.
- **CMR^{4,5}:** stanowi najgłębszy z ocenianych stopni odpowiedzi molekularnej i graniczy z progiem detekcji transkryptu BCR-ABL. Odpowiedź ta zdefiniowana jest jako $\geq 4,5$ log redukcja poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością $\leq 0,0032\%$ dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.

Tabela 11.
Definicja poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej w skali międzynarodowej.

Rodzaj odpowiedzi molekularnej	Definicja punktu końcowego	
	Redukcja poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu	Stosunek transkryptu BCR-ABL do transkryptu ABL w badaniu IRIS
MMR	≥ 3 log	$\leq 0,1\%$
CMR ⁴	≥ 4 log	$\leq 0,01\%$
CMR ^{4,5}	$\geq 4,5$ log	$\leq 0,0032\%$

3. FINANSOWANIE LEKÓW

3.1. Aktualny status refundacyjny

W Polsce pacjenci z nowo rozpoznanym PBSz mogą korzystać z inhibitorów kinazy tyrozynowej, które są aktualnie finansowane w ramach terapeutycznego programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)". [47]

W ramach programu lekowego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej dostępne są: imatynib, dazatynib, nilotynib. W przypadku wszystkich wymienionych leków kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej,
- udokumentowaną obecność genu BCR-ABL lub obecność chromosomu Philadelphia. [47]

Dodatkowo, w kryteria włączenia do leczenia dazatynibem oraz nilotynibem obejmują:

- wiek powyżej 18. roku życia,
- stan ogólny 0–2 w skali WHO. [47]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniejszych terapii, opisano w tabeli (Tabela 13). W skrócie – w fazie przewlekłej choroby w leczeniu pierwszoliniowym finansowany jest imatynib, a w przypadku wystąpienia oporności na ten lek dawkę zwiększa się o 50% lub stosuje się inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib lub nilotynib). W fazie akceleracji pacjenci, którzy stosowali imatynib, otrzymują nilotynib lub dazatynib, a w fazie kryzy blastycznej – dazatynib. [47]

Terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej prowadzi się do chwili podjęcia przez lekarza decyzji dotyczącej wyłączenia pacjenta z programu w oparciu o kryteria programu lekowego, których szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej. [47]

Wszystkie leki dostępne w ramach programu lekowego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej są w pełni refundowane, w związku z czym pacjent nie ponosi żadnej, dodatkowej odpłatności (Tabela 12).

Tabela 12.
Ceny leków dostępnych w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

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

Tabela 13. Szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

Lek	Faza przewlekła	Faza akceleracji	Faza kryzy blastycznej
IM^{ab}	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nowo zdiagnozowani oraz w trakcie oczekiwania na HSCT • pacjenci z co najmniej częściową remisją cytotogenetyczną po 1 roku terapii imatynibem • pacjenci z całkowitą remisją cytotogenetyczną osiągniętą max. po 18 mies. terapii imatynibem • pacjenci bez remisji cytotogenetycznej lub z udokumentowaną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności wg WHO) po terapii hydroksymocznikiem lub IFN • pacjenci po allogenicznym HSCT, u których wystąpił nawrót choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci poddani terapii innej niż imatynibem 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci poddani terapii innej niż imatynibem
DAS^a	<p>Pacjenci dotychczas leczeni imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z opornością na imatynib z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu • pacjenci z brakiem remisji hematologicznej po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem • pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem • pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynibem • pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej • pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby • pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano dazatynib (w ramach terapii niestandardowej) u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną <p>Pacjenci dotychczas leczeni nilotynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z brakiem tolerancji nilotynibu lub brakiem odpowiedzi na terapię nilotynibem 		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni wcześniej dazatynibem oraz pacjenci z brakiem tolerancji lub nieodpowiadający na imatynib
NIL^a	<p>Pacjenci dotychczas leczeni imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z opornością na imatynib, z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu • pacjenci z brakiem remisji hematologicznej po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem • pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem • pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynibem • pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej • pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby • pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano nilotynib (w ramach terapii niestandardowej) u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną <p>Pacjenci dotychczas leczeni dazatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z brakiem tolerancji na dazatynib lub niepowodzeniem terapii dazatynibem 		

a) dorośli; b) dzieci.

Tabela 14.
Kryteria wyłączenia pacjentów z programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

IM ^{ab}	DAS ^a	NIL ^a
<ul style="list-style-type: none"> • obecność objawów nadwrażliwości na lek • toksyczność wg WHO >2, poważne pozahematologiczne działania niepożądane (↑ stężenia bilirubiny ≥3, ↑ aktywności aminotransferaz wątrobowych≥5) lub ciężkie hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość lub neutropenia) • stan sprawności wg WHO 3–4 • brak skuteczności po 3 mies. terapii, definiowany jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak remisji hematologicznej ○ brak remisji cytogenetycznej mniejszej (obecność w szpiku komórek Ph-, ale poniżej 35%) • znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o przeszczepie szpiku u danego pacjenta • wystąpienie progresji choroby definiowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ utrata odpowiedzi hematologicznej, ○ utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, ○ wzrost odsetka komórek z Ph+ o 30% u pacjenta z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowitą, obecność nowych aberracji chromosomowych w klonie białaczkowym 	<ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii • pomimo stosowania przerw w leczeniu utrzymywanie się toksyczności hematologicznej lub pozahematologicznej w stopniu 3 lub 4 	<ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii

a) dorośli; b) dzieci.



3.2. Rekomendacje finansowe

Przeprowadzono analizę stanowisk prezentowanych przez agencje HTA dotyczące finansowania poszczególnych technologii medycznych u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Poszukiwano zarówno stanowisk poskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), jak również stanowisk agencji zagranicznych z Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH) oraz Australii (PBAC) (Tabela 15).

Tabela 15.
Zestawienie rekomendacji dotyczących finansowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w PBSz

Lek	NICE	NHS Scotland	AOTM	CADTH	PBAC
Imatynib	Rekomenduje w I linii [48] Negatywna rekomendacja w II linii [49]	Rekomenduje [50]	W trakcie przygotowań [51]	Brak rekomendacji	Rekomenduje w I linii [52]
Nilotynib	Rekomenduje w I linii (projekt) [10] Rekomenduje w II linii [49]	Rekomenduje w II linii [53]	Rekomenduje w II linii [54]	Brak rekomendacji	Rekomenduje w II linii [55]
Dazatynib	Negatywna rekomendacja w I linii (projekt) [10] Negatywna rekomendacja w II linii [49]	Rekomenduje w II linii [56]	Rekomenduje w II linii [57]	Brak rekomendacji	Rekomenduje w II linii [58]

Imatynib

Terapia imatynibem jest rekomendowana w I linii leczenia PBSz w fazie przewlekłej przez NICE, NHS Scotland i PBAC. NICE rekomenduje ponadto refundację imatynibu również u osób w zaawansowanych fazach PBSz, którym nie podawano wcześniej imatynibu. [48] Leczenie polegające na zwiększeniu dawki imatynibu po wystąpieniu oporności choroby na terapię podstawową dawką imatynibu uzyskało negatywną opinię NICE. Agencja NHS Scotland rekomenduje stosowanie imatynibu w I linii leczenia, zarówno u dzieci jak i dorosłych, ze zdiagnozowaną fazą przewlekłą PBSz. [50] PBAC rekomenduje stosowanie imatynibu w I linii leczenia pacjentów w wieku 18–70 lat ze zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej, u których wykryto chromosom Philadelphia lub obecność transkryptu kinazy tyrozynowej BCR-ABL. [52]

Dwie agencje nie przedstawiły swoich rekomendacji odnośnie refundacji imatynibu. Rada Konsultacyjna przy AOTM obecnie przygotowuje stanowisko dotyczące terapii imatynibem w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej [51], natomiast na stronie agencji CADTH nie odnaleziono informacji dotyczących omawianego zagadnienia (Tabela 15).

Nilotynib

Refundacja nilotynibu w II linii PBSz rekomendowana jest przez NICE, NHS Scotland, AOTM i PBAC. Projekt rekomendacji przedłożony przez NICE do konsultacji publicznych zaleca również stosowanie nilotynibu w I linii leczenia PBSz, jako równorzędną alternatywę dla imatynibu. [10] Warunkiem utrzymania pozytywnej rekomendacji dla stosowania nilotynibu przez NICE zarówno w I, jak i w II linii leczenia jest utrzymanie przez podmiot odpowiedzialny dotychczasowych zasad finansowych, określonych w umowie podziału ryzyka, które polegają na udzielaniu rabatu na każde opakowanie, przy czym szczegóły umowy (w tym wysokość rabatu) nie zostały ujawnione. [49] NHS Scotland rekomenduje refundację nilotynibu w leczeniu fazy przewlekłej PBSz u dorosłych pacjentów wykazujących oporność bądź nietolerancję w stosunku do przynajmniej jednej poprzedniej terapii (włączając imatynib). [53] Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie nilotynibu w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych w leczeniu pacjentów z PBSz, u których wystąpiła nietolerancja lub oporność na wcześniejszą terapię, w tym imatynibem. [54] PBAC rekomenduje nilotynib w II linii leczenia fazy przewlekłej i fazy przyspieszonej PBSz ze stwierdzoną obecnością chromosomu Philadelphia. Odnosi się to do pacjentów, u których terapia imatynibem zakończyła się niepowodzeniem oraz u których stosowanie nilotynibu jest opcją minimalizującą koszty leczenia w porównaniu z dazatynibem. [55] CADTH nie przedstawiła dotąd stanowiska odnośnie refundacji nilotynibu w leczeniu PBSz (Tabela 15).

Dazatynib

Stanowiska w sprawie rekomendacji dazatynibu zostały dotąd wydane przez NICE, NHS Scotland, AOTM i PBAC. Projekt rekomendacji przedstawiony przez NICE do konsultacji publicznych nie zaleca stosowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz, z uwagi na niekorzystny stosunek efektywności do kosztów. [10] Ponadto dazatynib uzyskał również negatywną rekomendację w leczeniu drugoliniowym, czyli po stwierdzeniu oporności na leczenie imatynibem. [49] NHS Scotland, podobnie jak w przypadku nilotynibu, rekomenduje refundację dazatynibu w leczeniu fazy przewlekłej PBSz u pacjentów wykazujących oporność bądź nietolerancję na poprzednie terapie (włączając imatynib), natomiast nie rekomenduje stosowania dazatynibu w fazie przyspieszonej i w fazie akceleracji ze względu na niekorzystną relację pomiędzy skutecznością a kosztami. [56] Dazatynib jest również rekomendowany przez Radę Konsultacyjną przy AOTM w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych w leczeniu pacjentów z PBSz, u których wystąpiła nietolerancja lub oporność na imatynib. Decyzję uzasadniono faktem, że terapia dazatynibem cechuje się niższym ryzykiem progresji choroby oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu z terapią wysokimi dawkami imatynibu w 15-miesięcznym horyzoncie czasowym. [57] PBAC rekomenduje finansowanie dazatynibu ze środków publicznych w leczeniu

pacjentów we wszystkich fazach PBSz nieodpowiadających lub opornych na imatynib bądź też wykazujących nietolerancję na ten preparat. [58] CADTH nie przedstawiła rekomendacji dotyczących finansowania dazatynibu w terapii PBSz (Tabela 15).

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Nilotynib (Tasigna)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01XE08, inhibitor kinazy białkowej. [59]

Mechanizm działania: nilotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Ph(+). Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do miejsca wiązania ATP. Hamuje niezmutowane białko BCR-ABL oraz wykazuje aktywność wobec większości zmutowanych form BCR-ABL z opornością na imatynib. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych i w pierwotnych komórkach z obecnym chromosomem Philadelphia u pacjentów z PBSz. Wykazuje brak działania lub słabe działanie wobec większości badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, Kit i Ephrin, które hamuje w stężeniach osiągalnych po doustnym podaniu. [59]

Wskazania do stosowania: w krajach Unii Europejskiej, Szwajcarii oraz USA nilotynib jest zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej, a także w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie, w tym również leczenie imatynibem. [7, 43, 59, 60]

Dawkowanie i czas trwania terapii: nilotynib dostępny jest w formie doustnej. U pacjentów nowo zdiagnozowanych stosuje się dawkę 300 mg 2 razy na dobę, natomiast w II linii terapii, tj. w przypadku oporności lub nietolerancji na imatynib, zalecaną dawką jest 400 mg 2 razy na dobę. [59] Produktu leczniczego nie należy przyjmować w trakcie posiłków. Leczenie należy kontynuować dopóki przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta. W przypadku neutropenii lub trombocytopenii niezwiązanej z chorobą podstawową należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu lub zmniejszenie dawki. W przypadku istotnej ciężkiej lub umiarkowanej toksyczności niehematologicznej leczenie należy przerwać. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić podawanie leku w dawce 400 mg raz na dobę, a w uzasadnionych przypadkach można powrócić do dawki 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów nowo zdiagnozowanych oraz do dawki 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z opornością lub nietolerancją leczenia imatynibem. Przy wzroście aktywności lipazy w surowicy lub wzroście stężenia bilirubiny do stopnia 3-4 oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę lub przerwać leczenie. [59]

Nilotynib nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. [59]

Działania niepożądane: do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nilotynibu bez względu na linię leczenia i stopień zaawansowania choroby należą zdarzenia związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego (neutropenia, trombocytopenia, anemia).

Pozostałe działania niepożądane, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, zestawiono poniżej z uwzględnieniem linii leczenia.

I linia leczenia: niehematologiczne działania niepożądane, określane jako bardzo częste ($\geq 1/10$), to: bóle głowy, nudności, wysypka, świąd, ból mięśni, zmęczenie. Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100 - < 1/10$) należą: zaparcia, biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, bóle w jamie brzusznej, łysienie, suchość skóry, ból stawów, skurcze mięśni, osłabienie, obrzęki obwodowe, zapalenie mieszków włosowych, brodawczak skóry, hipokalemia, cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, niedoczulica, swędzenie oczu, zapalenie spojówek, suchość oka, zawroty głowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie EKG, kołatania serca, nadciśnienie, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, rozdęcie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia, zaburzenia czynności wątroby, rumień, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry, nocne poty, ból kości, ból kończyn, ból pleców, gorączka, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zwiększenie amylazy we krwi, zwiększenie aktywności alkalicznej fosfatazy, zwiększenie masy ciała.

II linia leczenia: bardzo częste działania niepożądane ($\geq 1/10$) to: ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie. Częste działania niepożądane ($\geq 1/100 - < 1/10$) to: jadłowstręt, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból brzucha, łysienie, suchość skóry, rumień, bóle mięśniowe, ból stawów, kurcze mięśni, ból kości, ból kończyn, osłabienie, obrzęki obwodowe. [59]

Szczegółowe dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych (tj. występujących u mniej niż 5% leczonych) dostępne są w ChPL dołączonej do niniejszej analizy. [59]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [59]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: opisano w Rozdziale 10.1.1.

Status rejestracyjny: w dniu 19 listopada 2007 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Tasigna do leczenia pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia, natomiast w dniu 23 grudnia 2010 roku Komisja Europejska wydała również zezwolenie na stosowanie preparatu Tasigna w I linii leczenia PBSz. [7] W dniu 17 czerwca 2010 roku FDA wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej (I linia leczenia). [61]

4.2. Imatynib (Glivec)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01XE01, inhibitor kinazy tyrozynowej. [62]

Mechanizm działania: imatynib jest silnym inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej BCR-ABL *in vitro* oraz *in vivo*. Wybiórczo wywołuje apoptozę oraz hamuje proliferację w komórkach linii BCR-ABL, jak i w komórkach białaczkowych pobranych od pacjentów z PBSz z obecnością Ph+ oraz pobranych od pacjentów z OBL z obecnością Ph+. Imatynib, jako inhibitor receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji PDGF-R i czynnika komórek pnia SCF oraz jego receptora (c-kit), hamuje procesy komórkowe, do aktywacji których konieczne są PDGF i SCF. Imatynib hamuje ścieżkę transdukcji sygnału oraz proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGF-R i kinazy ABL. [62]

Wskazania do stosowania: imatynib zarejestrowano do leczenia dzieci, młodzieży oraz dorosłych z nowo rozpoznaną PBSz z chromosomem Philadelphia, których nie zakwalifikowano do zabiegu transplantacji szpiku kostnego jako leczenia pierwszorazowego lub u których stwierdzono nieskuteczność terapii IFN α . Imatynib można również stosować u pacjentów w fazie akceleracji i kryzy blastycznej. Dodatkowo imatynib został zarejestrowany do leczenia dorosłych z:

- nowo rozpoznaną OBL z chromosomem Philadelphia w skojarzeniu z chemioterapią,
 - nawracającą lub oporną na leczenie OBL w monoterapii,
 - zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z rearanżacją genu PDGF-R,
 - zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym i/lub przewlekłą białaczką eozynofilową z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α ,
 - ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, Kit (CD117)-dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST),
 - istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów (GIST) – leczenie adjuwantowe,
 - nieoperacyjnymi, guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) oraz pacjentów z nawracającymi i/lub przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.
- [62]

Dawkowanie i czas trwania terapii: podstawowa dawka imatynibu u dorosłych wynosi 400 mg/dobę w fazie przewlekłej oraz 600 mg/dobę w fazie akceleracji i przełomu blastycznego. Natomiast u dzieci ≥ 2 lat we wszystkich fazach choroby należy stosować dawkę 340 mg/m² p.c. na dobę, przy czym nie zaleca się przekraczania całkowitej dawki 800 mg. Produkt może być podawany raz dziennie lub w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku postępu choroby (na każdym jej etapie), braku zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach terapii, braku odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach terapii lub utraty uprzednio osiągniętej odpowiedzi hematologicznej i/lub odpowiedzi cytogenetycznej można rozważyć zwiększenie dawki. Dopuszcza się zwiększenie dawki leku u pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane (w tym poważna neutropenia lub trombocytopenia niespowodowana białaczką). U dorosłych z PBSz w fazie przewlekłej dawka leku może zostać zwiększona z 400 mg do 600 mg lub 800 mg na dobę, a u osób w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego z 600 mg do 800 mg na dobę. U dzieci (we wszystkich

fazach choroby) dawka leku powinna być zwiększona z 340 mg/m² p.c. na dobę do 570 mg/m² p.c. na dobę, przy czym nie powinno się przekraczać dawki 800 mg/dobę. [62]

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry, wypryski lub wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, zatrzymanie płynów, obrzęk, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Natomiast do często obserwowanych należą: pancytopenia, neutropenia z gorączką, jądłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zaczerwienie twarzy, krwotok, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni, zmniejszenie masy ciała. [62]

Szczegółowe dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych dostępne są w ChPL dołączonej do niniejszej analizy. [62]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [62]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: opisano w Rozdziale 10.1.3.

Status rejestracyjny: w dniu 7 listopada 2001 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację imatynibu na terenie całej Unii Europejskiej w formie kapsułek 50 mg i 100 mg. Natomiast w dniu 11 listopada 2003 roku wydano zgodę na dopuszczenie do obrotu imatynibu w postaci tabletek powlekanych 100 mg i 400 mg. Dla wszystkich form produktu leczniczego imatynib pozwolenie odnowiono 7 listopada 2006 roku. W Polsce imatynib dostępny jest pod nazwą handlową Glivec. [62]

4.3. Dazatynib (Sprycel)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01XE06, leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej. [63]

Mechanizm działania: dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL oraz innych wybranych kinaz, takich jak rodzina kinaz Src, c-kit, kinazy receptora EPH i receptora PDGFβ. Dazatynib łączy się zarówno z nieaktywną, jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL. [63]

Wskazania do stosowania: w krajach Unii Europejskiej oraz USA dazatynib został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej lub cierpiących na przewlekłą białaczkę szpikową we wszystkich fazach choroby, w przypadku gdy wystąpiła oporność lub nietolerancja wcześniejszej terapii, w tym terapii zawierającej imatynib. Preparat może być również stosowany u dorosłych z OBL z obecnością chromosomu

Philadelphia oraz limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBSz, gdy wystąpiła oporność lub nietolerancja na wcześniej zastosowane leczenie. [63]

Dawkowanie i czas trwania terapii: podawany doustnie, niezależnie od posiłków, o stałej porze – rano lub wieczorem. W przewlekłej fazie PBSz, w tym również u pacjentów nowo zdiagnozowanych, zalecana dawka wynosi 100 mg raz na dobę. Natomiast w fazie akceleracji oraz mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego dawka początkowa wynosi 140 mg raz na dobę. Leczenie dazatynibem prowadzi się do momentu wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia. Nieznane są skutki zaprzestania leczenia po uzyskaniu przez pacjenta całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastosowanie przerw w podawaniu, obniżenie dawki lub zakończenie terapii w oparciu o zalecenia zawarte w ChPL. [63]

Dazatynib nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. [64, 65]

Działania niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dazatynibu bez względu na linię leczenia należą zdarzenia związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego (neutropenia, trombocytopenia, anemia). Pozostałe działania niepożądane z uwzględnieniem linii leczenia zestawiono poniżej.

I linia leczenia: najczęściej raportowanymi działaniami niepożdanymi są: retencja płynów (w tym wysięk w jamie opłucnej), biegunka, bóle głowy, wysypka, bóle kostno-mięśniowe, nudności, zmęczenie, ból mięśni, wymioty, zapalenie mięśni.

II linia leczenia: do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: retencja płynów (w tym wysięk w jamie opłucnej), biegunka, bóle głowy, nudności, wysypki skórne, duszność, krwawienie, zmęczenie, bóle kostno-mięśniowe, zakażenie, wymioty, kaszel, ból brzucha, gorączka, gorączka neutropeiczna.

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Sprycel oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano również inne działania niepożądane, które raportowano bez podziału na linię leczenia. Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) zaliczano: zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), krwotoki. Do działań niepożądanych określanych jako częste ($\geq 1/100 - < 1/10$) należały dodatkowo: zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia przewodu pokarmowego, gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, depresja, bezsenność, neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, kaszel, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrzężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie

okreżnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się.

Szczegółowe dane dotyczące występowania pozostałych działań niepożądanych (raportowanych bez względu na linię leczenia) dostępne są w ChPL dołączonej do niniejszej analizy. [63]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [63]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: opisano w Rozdziale 10.1.2.

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację dazatynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Sprycel do leczenia PBSz z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia w dniu 20 listopada 2006 roku [63] oraz do leczenia I linii PBSz w dniu 8 grudnia 2010 roku. [8] W dniu 28 października 2010 roku FDA wydała zgodę na stosowanie dazatynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej (I linia leczenia). [66]

5. METODYKA

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki; uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

- pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem hydroksymocznika lub anagrelidu

Interwencja

- nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie,

Komparatory

- imatynib 400 mg raz dziennie
- dazatynib w dawce 100 mg raz dziennie

Punkty końcowe

- zgony
- przeżycie całkowite
- progresja choroby do AP/BP
- odpowiedź hematologiczna
- odpowiedź cytogenetyczna
- odpowiedź molekularna, w tym:
 - większa odpowiedź molekularna (MMR)
 - całkowita odpowiedź molekularna (CMR⁴ oraz CMR^{4.5})
- utrata pacjentów z badania ogółem
- utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych
- utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności
- konieczność zmiany terapii przeciwnowotworowej
- działania niepożądane

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- metaanalizy i przeglądy systematyczne

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim
- badania przeprowadzone u ludzi.

5.4. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Z analizy klinicznej wykluczono badania randomizowane, w których:

- populację stanowili pacjenci po przeszczepie szpiku lub przygotowujący się do przeszczepu,
- we wszystkich grupach stosowano imatynib w monoterapii lub terapii skojarzonej,
- dawka początkowa nilotynibu była inna niż 300 mg dwa razy dziennie,
- nie odnaleziono informacji potwierdzających, że populację stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu PBSz,
- pacjenci przyjmowali leki w dawkach niezalecanych w charakterystyce produktu leczniczego
- badania zaprojektowane w celu oceny innych punktów końcowych niż wymienione powyżej
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych bez możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności.

5.5. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.6. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji (Tabela 16). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia, bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Strategia wyszukania została zawężona w obszarze wyszukania do słów kluczowych odnoszących się jedynie do dazatynibu, gdyż zarówno dazatynib oraz nilotynib są porównywane w badaniach klinicznych z imatynibem. Dodanie do strategii słów kluczowych dotyczących imatynibu nie zwiększyłoby czułości wyszukiwania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym także występowania rzadkich działań niepożądanych. Zastosowano zawężenie pod względem metodyki, pozwalające na wyszukanie randomizowanych badań klinicznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków (AS, PW). W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie. Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziło dwóch analityków (AS, PW lub AC).

Tabela 16.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	"Chronic Myeloid Leukemia", CML, Leukemia, Leukemias, leukemia OR leukemias, myeloid, myelocytic, myelogenous, granulocytic, "Philadelphia-Positive", "Philadelphia Positive", "Ph1 Positive", "Ph1-Positive", chronic
Rodzaj interwencji	nilotinib, "AMN107", tасigna, "nilotinib hydrochloride monohydrate", "

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Komparator	dasatinib, sprycel, "BMS 354825", "BMS354825", "BMS-354825", "N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide", "(18F)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Metodyka	randomized controlled trial, random, RCT, single blind, double blind, triple blind, placebo, placebo-controlled, blinding, crossover trial, crossover study, controlled clinical trial, random* controlled study, random* controlled trial, random allocation, randomly allocated

5.6.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [2]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z zamawiającym.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov),
- strony internetowe wszystkich agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, MHRA)
- stronę internetową Center for Review and Dissemination (CRD)
- strony towarzystw zajmujących się problematyką onkologiczną i hematologiczną (ASCO, ESMO, EHA, iCMLf, NCI, NCR, ASH, Clinical Care Options).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w ramach analizy klinicznej dokonano 3 stycznia 2012 roku. Szczegółowe zestawienie przeszukanych źródeł danych wraz z wynikami wyszukiwania znajdują się w Aneksie (Rozdz. 17).

5.6.2. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków (AS, PW, MG, AC). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu.

5.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (Rozdz.18.2), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Badanie randomizowane scharakteryzowano pod względem:

- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wyjściowa ilość płytek krwi, leukocytów oraz blastów, odsetek pacjentów leczonych uprzednio przy pomocy preparatów o aktywności przeciwnowotworowej),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, częstość stosowania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki:
 - rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji),
 - analizy wyników (ITT, PP),

- o typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

5.8. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AS, PW) według opracowanego formularza dla ekstrahowanych badań, zamieszczonego w Aneksie (Rozdz.18.3). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone przez trzeciego analityka (MF). W przypadku niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

5.9. Analiza statystyczna

Wyniki porównania przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna, HR – hazard względny) oraz wartości bezwzględnych: RD (BD) i NNT (NNH).

Parametr RR określa różnice w odsetkach pacjentów ze zdarzeniami w danym punkcie czasowym. W przeciwieństwie do RR, parametr HR jest wynikiem analizy krzywych (lub tablic) przeżywalności, dzięki czemu uwzględnia nie tylko różnice pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów ze zdarzeniem, ale również różnice w czasie wystąpienia zdarzenia.

Dane dostępne w większości publikacji pozwalały na określenie różnic pomiędzy interwencjami za pomocą parametrów RR lub RB. W przypadku pojedynczych punktów końcowych przedstawiono dodatkowo wyniki porównania za pomocą hazardu względnego (HR).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności [CI95%]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół ██████████ – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

W części głównej dokumentu przedstawiono wyniki uzyskane w oparciu o publikacje pełnotekstowe badań klinicznych z randomizacją, porównujących nilotynib z imatynibem oraz dazatynib z imatynibem dla okresów leczenia, których mediana wynosiła około 14 i 25 miesięcy. Dane dla innych okresów leczenia (mediana 18 oraz 36 miesięcy) dla badań z randomizacją, uzyskane z dodatkowych źródeł (raporty publikowane na stronie FDA, doniesienia konferencyjne), zostały przedstawione jedynie w przypadku braku ich raportowania w publikacjach pełnotekstowych lub w sytuacji, gdy wyniki po dłuższym okresie czasu uległy jakościowej zmianie. W przypadku próby klinicznej S0325 dla której brak publikacji pełnotekstowej w dokumencie zostały przedstawione dostępne dane dla 12 i 24-miesięcznego okresu obserwacji. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania

dazatynibu z imatynibem zostały skumulowane w przypadku, gdy dostępne były dane dla zbliżonych okresów obserwacji pochodzące z dwóch badań randomizowanych. Wyniki wszystkich porównań przedstawione zostały w Aneksie (Rozdział 18).

6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej za pomocą strategii wyszukiwania ukierunkowanej na identyfikację badań klinicznych dotyczących nilotynibu oraz dazatynibu otrzymano łącznie 435 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). W wyniku przeszukania dodatkowych źródeł informacji medycznej włączono 15 publikacji. Ostatecznie, po eliminacji powtórzeń (pomiędzy bazami), pozostało 367 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 64 publikacje. Kryteria włączenia do analizy (Rozdział 5.2) spełniły 3 badania RCT, z których w jednym oceniano nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie, natomiast w dwóch pozostałych dazatynib w dawce 100 mg raz dziennie. W obu badaniach w grupie kontrolnej podawano imatynib w dawce 400 mg raz dziennie.

Na etapie przeglądu systematycznego zidentyfikowano również opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego badanie kliniczne z randomizacją, ukierunkowane na porównanie dazatynibu z imatynibem odnośnie odsetka komórek Ph+ we frakcjach komórek CD34+CD38- oraz CD34+CD38+ po 6 miesiącach. [67] W badaniu oceniano również odpowiedź cytogenetyczną i molekularną w ramach drugorzędnych punktów końcowych. Z uwagi na małą liczebność próby (N = 46), odmienny sposób zaprojektowania oraz formę publikacji (abstrakt), praca ta została przedstawiona oddzielnie, bez przeprowadzania kumulacji ilościowej z wynikami pozostałych badań dla porównania dazatynibu z imatynibem. Charakterystykę oraz wyniki tego badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.8).

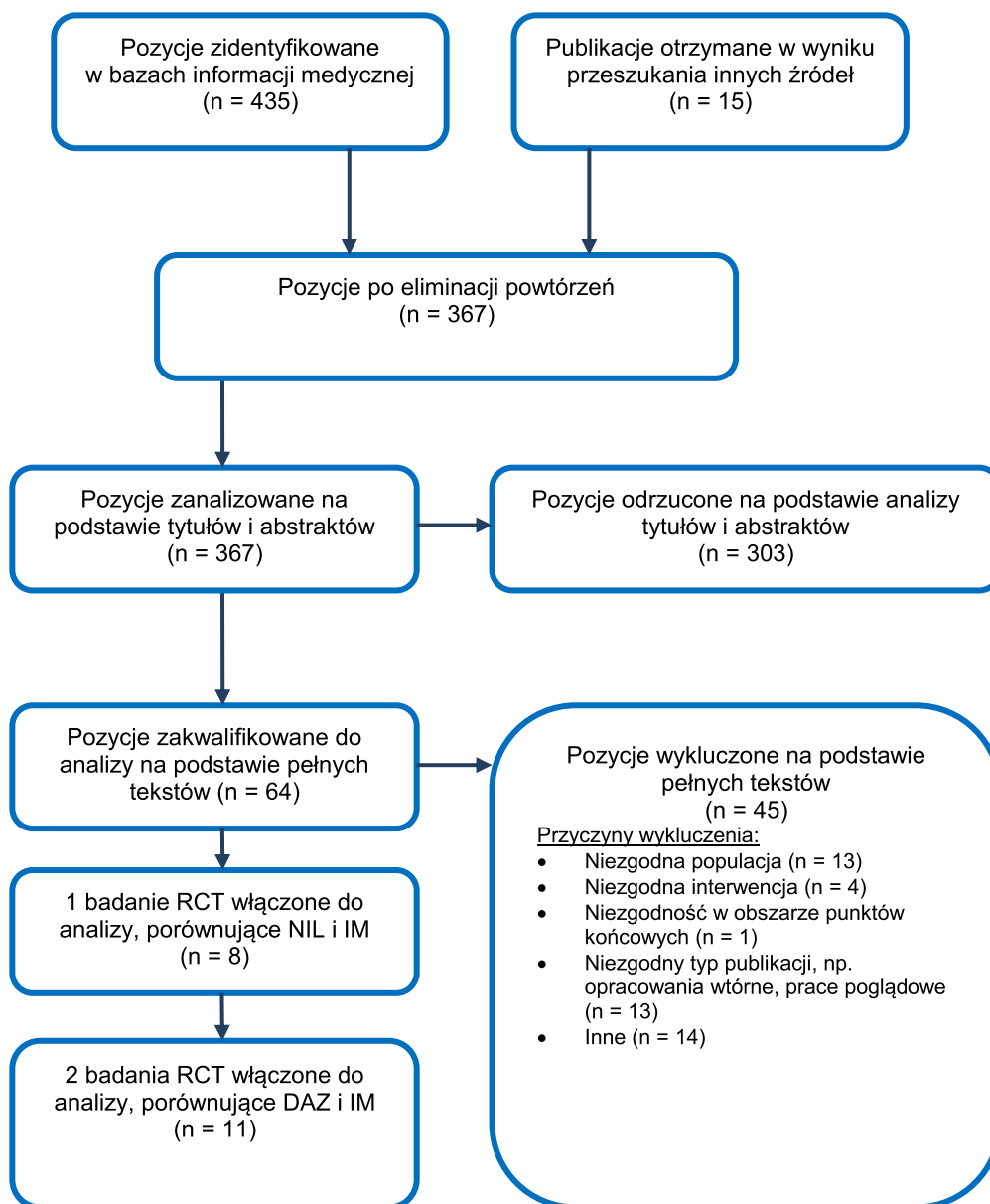
Odnaleziono ponadto dwa opracowania wtórne, z których jedno opisane zostało jako przegląd systematyczny, w których dokonano oceny skuteczności nilotynibu oraz dazatynibu w leczeniu I linii PBSz, których charakterystyka znajduje się w Rozdziale 11. (Rysunek 1).

Szczegóły dotyczące przeszukania systematycznego w ramach poszerzonej analizy klinicznej oraz liczba i charakterystyka odnalezionych badań przedstawione zostały w Aneksie (Rozdział 18).

Na etapie selekcji badań w oparciu o pełne teksty nie stwierdzono istotnych niezgodności pomiędzy analitykami.

Odnalezione badania eksperymentalne zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 5.7.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA*



* schemat PRISMA jest zgodny z najnowszymi standardami raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz, zastępuje stosowane wcześniej standardy QUORUM [68]

6.2. Charakterystyka badania klinicznego dla porównania nilotynibu z imatynibem

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 1 randomizowaną próbę kliniczną dla porównania nilotynibu z imatynibem, spełniającą kryteria włączenia do analizy (ENESTnd). [41, 69–75]

Trójramienne badanie ENESTnd zaprojektowano w celu wykazania przewagi dwóch różnych dawek nilotynibu (300 mg lub 400 mg dwa razy dziennie) nad imatynibem w dawce 400 mg raz dziennie.

Zgodnie z kryteriami włączenia, w ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie porównanie nilotynibu w dawce 300 mg względem imatynibu.

Badanie ENESTnd jest wieloośrodkowym, trwającym nadal badaniem, do którego rekrutację rozpoczęto we wrześniu 2007 roku. Do badania włączono 846 pacjentów w fazie przewlekłej PBSz, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu przeciwnowotworowemu z wyjątkiem hydroksymocznika oraz anagrelidu. W badaniu uczestniczyło 56% mężczyzn oraz 44% kobiet, a mediana wieku wynosiła około 47 lat. Medianę liczby białych ciałek krwi oszacowano na około 25 tys./mm³, natomiast mediana liczby trombocytów wahała się pomiędzy 375 oraz 424 tys./mm³. Z badania wykluczano chorych z nieprawidłową czynnością serca oraz przyjmujących leki, które mogłyby powodować wydłużenie odcinka QT.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup, w ramach których podawano im nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie, nilotynib w dawce 400 mg dwa razy dziennie lub imatynib 400 mg raz dziennie. Wyniki badania ENESTnd, dostępne w formie dwóch pełnotekstowych publikacji, dotyczą okresów obserwacji, których mediana wynosi 14 oraz około 25 miesięcy. [41, 73] Ponadto odnaleziono również dane opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, raportujące wyniki po 18 oraz 36 miesiącach obserwacji. Badanie ENESTnd zostało zaplanowane na 5 lat. [69, 74]

Badanie charakteryzuje się średnią wiarygodnością (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad). Randomizację przeprowadzono poprawnie, przy zastosowaniu systemu komputerowego IVRS, zapewniającego właściwe ukrycie kodu randomizacji. Badanie miało charakter otwartej próby, bez zaślepienia, co obniżyło jego wartość według skali Jadad. W trakcie okresu obserwacji utracono 2 pacjentów z grupy nilotynibu oraz 2 z ramienia imatynibu, natomiast odpowiednio 25% i 32% pacjentów przerwało przyjmowanie leku przypisanego w wyniku randomizacji z różnych przyczyn, zestawionych szczegółowo poniżej (Tabela 17).

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi nilotynibu nad imatynibem (superiority). Analizę skuteczności w badaniu przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, czyli uwzględniając wszystkich randomizowanych pacjentów. Dodatkowo wykonana została również analiza zgodna z protokołem (PP), w której uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących przez cały okres obserwacji terapię, do której zostali przydzieleni w wyniku randomizacji. Analiza bezpieczeństwa wykonana została w oparciu o zmodyfikowaną analizę ITT (mITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki dotyczące zarówno bezpieczeństwa, jak i skuteczności były raportowane w sposób kompletny dla całego dostępnego okresu obserwacji, w związku z czym brak jest podstaw do stwierdzenia błędu związanego z selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*). Sponsorem badania ENESTnd jest firma Novartis (Tabela 17).

Tabela 17.
Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej dla porównania NIL vs IM

ENESTnd		
Typ badania		
Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwartej próby, w grupach równoległych, III fazy		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1) wiek ≥ 18 r.ż. 2) CP PBSz (6 mies. od diagnozy) 3) potwierdzony Ph+ 4) prawidłowo funkcjonujące organy oraz ECOG ≤ 2		1) terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej przed rozpoczęciem badania, z wyjątkiem leczenia imatynibem, trwającego ≤ 2 tyg. 2) terapia jakimkolwiek lekiem stosowanym w PBSz, trwająca >2 tyg., z wyjątkiem HU oraz anagrelidu 3) upośledzenie funkcji serca.
Populacja		
Charakterystyka	NIL 600 mg/dobę	IM 400 mg/dobę
Liczebność grup	282	283
Wiek pacjentów w latach mediana (zakres)	47 (18; 85)	46 (18; 80)
Płeć (M/K) [%]	56/44	56/44
Czas trwania choroby mediana (zakres) w miesiącach	1,0 (0; 6,0)	0,9 (0,03; 6,0)
Grupa ryzyka według skali Sokala (rokowanie) [% pacjentów]	Niskie	37
	Średnie	36
	Wysokie	28
Liczba PLT $\times 10^3/\text{mm}^3$ (mediana + zakres)	424 (90; 3880)	375 (66; 2232)
Liczba WBC $\times 10^3/\text{mm}^3$ (mediana + zakres)	23 (2; 247)	26 (3; 482)
Liczba blastów [%]	bd	bd
Śledziona ≥ 10 cm [% pacjentów]	11	14
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa [% pacjentów]	1 ^a	1 ^a
Interwencja NIL vs IM		
Schemat leczenia:	NIL: 300 mg bid, p.o. IM: 400 mg qd, p.o.	
Kointerwencje	bd	

ENESTnd	
Mediana okresu leczenia:	NIL: 25 miesięcy IM: 24,7 miesiąca
Mediana okresu obserwacji:	NIL: 25 miesięcy IM: 24,7 miesiąca
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg wytycznych AOTM)	IIA
Metoda randomizacji	Zwalidowany system komputerowy
Ukrycie kodu randomizacji	Tak
Metoda zaślepienia	Brak zaślepienia
Analiza wyników	<i>Skuteczność:</i> ITT/PP <i>Bezpieczeństwo:</i> mITT (uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanej interwencji)
Testowana hipoteza	Zaprojektowane w celu wykazania przewagi nilotynibu nad imatynibem (<i>superiority</i>)
Utrata z badania	Opisana prawidłowo NIL: pacjenci przerywający leczenie (N = 74), w tym utraceni z obserwacji (n = 2), działania niepożądane (n = 25), zgon (n = 3), progresja choroby (n = 2), odpowiedź suboptymalna lub/i niepowodzenie leczenia (24), inne przyczyny (n = 18). IM: pacjenci przerywający leczenie (N = 94), w tym utraceni z obserwacji (n = 2), działania niepożądane (n = 29), progresja choroby (n = 12), odpowiedź suboptymalna lub/i niepowodzenie leczenia (n = 36), zgon (n = 2), inne przyczyny (n = 15)
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większa odpowiedź molekularna (MMR): skumulowana, w danym punkcie czasowym, • Całkowita odpowiedź molekularna (CMR^{4,5}): skumulowana, w danym punkcie czasowym, • Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCgR), • Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCgR), • Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (mCgR), • Minimalna odpowiedź cytogenetyczna (minCgR), • Brak odpowiedzi cytogenetycznej (noCgR), • Progresja do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP), • Progresja do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej, • Czas do AP/BP, • Czas do uzyskania MMR, • Czas do uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej, • Czas do uzyskania progresji AP/BP, • Przeżycie całkowite (OS), • Czas przeżycia wolny od progresji (PFS), • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • Przeżycie po progresji do AP/BP, • Progresja, 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia z podziałem na przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE, ○ Nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych, ○ Nieprawidłowości w oznaczeniach związanych z procedurą, ○ Stan pacjenta niewymagającego dalszego podawania leku, ○ Wycofanie zgody, ○ Utrata z okresu follow-up, ○ Zgon, ○ Progresji, ○ Odstępstwo od protokołu, ○ Niewystarczająca odpowiedź na leczenie, • Liczba pacjentów kontynuująca leczenie po zakończeniu badania, • AE stopni 1–4 związane z leczeniem, • AE stopni 1–4 bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem , • AE stopni 3–4 związane z leczeniem , • AE stopni 3–4 bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem , • Nieprawidłowe oznaczenia biochemiczne stopni 1–4,

ENESTnd	
<ul style="list-style-type: none"> Zgon, Zgon z powodu PBSz 	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe oznaczenia biochemiczne stopni 3–4
Sponsor badania	Novartis
Ocena w skali Jadad	3/5

a) z wyjątkiem terapii hydroksymocznikiem, anagrelidem oraz imatynibem przez okres ≤ 2 tyg.

6.3. Charakterystyka badań klinicznych dla porównania dazatynibu z imatynibem

W wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne dla porównania dazatynibu w dawce 100 mg/dobę z imatynibem w dawce 400 mg/dobę, które spełniają kryteria włączenia do analizy:

- DASISION [42, 64, 76–81],
- S0325 [82–84].

Obie próby kliniczne są trwającymi nadal badaniami wielośrodkowymi, do których rekrutowano pacjentów w fazie przewlekłej PBSz. W obu badaniach wykluczano udział pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu przeciwnowotworowemu z wyjątkiem hydroksymocznika lub anagrelidu, a także osoby cierpiące na poważne zaburzenia kardiologiczne. W obu badaniach mężczyźni stanowili ponad połowę uczestników (DASISION: 59%; S0325: 60%), a mediana wieku nie przekraczała około 50 lat. Mediana liczby białych ciałek krwi w badaniu DASISION wynosiła około 25 tys./mm³, natomiast w pracy S0325 średni poziom leukocytów nie przekraczał 9 tys./mm³, przy czym odnotowano istotne różnice pomiędzy grupą dazatynibu i grupą kontrolną (8,9 vs 5,2 tys./mm³). Mediana liczby trombocytów w populacjach obu badań nie przekraczała 400 tys./mm^{3m}, z wyjątkiem ramienia dazatynibu w badaniu DASISION, gdzie wynosiła ona 448 tys./mm³.

Wyniki badania DASISION, dostępne w formie pełnotekstowych publikacji, dotyczą okresów obserwacji o medianach 14 oraz około 27 miesięcy. [42, 80] Ponadto odnaleziono również doniesienia konferencyjne, raportujące wyniki po 18-miesięcznej medianie okresu obserwacji. [76] Dane pochodzące z próby klinicznej S0325 są dostępne w formie doniesień konferencyjnych (po 12 miesiącach) oraz raportu z badania prezentującego dane po 24 miesiącach. [82–84]

Badania charakteryzują się umiarkowaną (DASISION) oraz niską (S0325) wiarygodnością metodyczną (odpowiednio 3 i 2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad). W jednej z prac (DASISION) randomizację przeprowadzono poprawnie, przy zastosowaniu systemu komputerowego z systemem głosowym (IVRS), zapewniającego właściwe ukrycie kodu randomizacji. W drugim z badań (S0325) nie podano zastosowanej metody randomizacji ani informacji na temat ukrycia kodu alokacji. W obu pracach badania przeprowadzono metodą otwartej próby oraz przedstawiono poprawny opis liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. W badaniu DASISION w trakcie okresu obserwacji (mediana 27 miesięcy) utracono 3 pacjentów z grupy imatynibu oraz żadnego z grupy dazatynibu. W tym samym czasie 23% pacjentów z każdej z grup przerwało leczenie z przyczyn

przedstawionych szczegółowo poniżej (Tabela 18). W próbie klinicznej S0325 w trakcie okresu obserwacji (około 24 miesiące) stwierdzono dużą dysproporcję pomiędzy grupami w liczbie osób przedwcześnie przerywających leczenie (36% pacjentów z grupy dazatynibu oraz 54% z grupy imatynibu), natomiast nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów utraconych w trakcie okresu obserwacji (Tabela 19).

Obie prace zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi dazatynibu nad imatynibem (superiority). Analizę skuteczności w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, czyli uwzględniając wszystkich randomizowanych pacjentów. Dodatkowo w badaniu DASISION wykonana została również analiza zgodna z protokołem (PP), w której uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących przez cały okres obserwacji terapię, do której zostali przydzieleni w wyniku randomizacji. W analizie bezpieczeństwa w obu badaniach uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, czyli zastosowano tzw. zmodyfikowaną ITT. W badaniu DASISION wyniki w odniesieniu do większości punktów końcowych raportowano w sposób kompletny, jedynym ograniczeniem jest fakt, że odpowiedzi cytogenetyczne i molekularne raportowano w sposób skumulowany (*by*) dla całego okresu obserwacji, nie przedstawiono natomiast danych dla odpowiedzi ocenianych w danym punkcie czasowym (*at*). Pomimo tego ryzyko błędu związanego z niepełnym raportowaniem wyników wydaje się być niewielkie.

W badaniu S0325 wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz działań niepożądanych opisano dla całego dostępnego okresu obserwacji, tj. dla co najmniej 24 miesięcy, natomiast wyniki odnoszące się do odpowiedzi na leczenie przedstawiono jedynie po 12 miesiącach obserwacji. Ponadto w żadnym z dostępnych okresów obserwacji nie przedstawiono danych na temat odsetka pacjentów z progresją do faz zaawansowanych, co może stanowić źródło błędu związanego z selektywnym raportowaniem wyników. Biorąc pod uwagę istotne ograniczenia badania S0325, główne źródło informacji dla porównania dazatynibu z imatynibem stanowić będzie badanie DASISION, jako praca o wyższej wiarygodności i mniejszym ryzyku wystąpienia błędu systematycznego. W przypadku rozbieżności pomiędzy wynikami obu prac za bardziej wiarygodne uznawano wyniki badania DASISION.

Sponsorem badania DASISION jest firma Bristol-Myers Squibb, natomiast próby klinicznej S0325 Southest Oncology Group (Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 18.
Charakterystyka badania klinicznego DASISION włączonego do analizy klinicznej dla porównania DAS vs IM

DASISION
Typ badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwartej próby, w grupach równoległych, III fazy

DASISION		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1) wiek ≥ 18 r.ż. 2) CP PBSz (3 m-ce od diagnozy) 3) potwierdzonym Ph+ 4) prawidłowo funkcjonujące organy oraz ECOG ≤ 2		1) terapia jakimkolwiek lekiem stosowanym w PBSz z wyjątkiem HU lub anagrelidu 2) kobiety karmiące lub ciężarne 3) ciężkie upośledzenie funkcji serca
Populacja		
Charakterystyka	DAS 100 mg/dobę	IM 400 mg/dobę
Liczebność grup	259	260
Wiek pacjentów - mediana (zakres)	46 (18; 84)	49 (18; 78)
Płeć (M/K) [%]	56/44	63/37
Czas trwania choroby - mediana (zakres) w miesiącach	1,0 (0,03; 9,7)	1 (0,1; 8,0)
Grupa ryzyka według skali Hasforda (rokowanie) [% pacjentów]	Niskie	33
	Średnie	48
	Wysokie	19
Liczba PLT x $10^3/L$ mediana (zakres)	448 (58; 1880)	390 (29; 2930)
Liczba WBC x $10^3/mm^3$ mediana (zakres)	25,1 (2,5; 493,0)	23,5 (1,4; 475,0)
Liczba blastów w krwi obwodowej [%]	1,0 (0,0; 10,0)	1,0 (0,0; 11,0)
Liczba bazofili w krwi obwodowej [%]	4,0 (0,0; 27,8)	4,0 (0,0; 19,5)
Odsetek pacjentów z wcześniejszą terapią IM [%]	1	2
Interwencja DAS vs IM		
Schemat leczenia:	DAS: 100 mg qd, p.o. IM: 400 mg qd, p.o.	
Kointerwencje	Bd	
Okres leczenia: (mediana)	DAS: 24,9 miesiąca IM: 24,9 miesiąca	
Okres obserwacji: (mediana)	DAS: 26,5 miesiąca IM: 26,7 miesiąca	
Ocena wiarygodności		

DASISION	
Typ i podtyp badania (wg wytycznych AOTM)	IIA
Metoda randomizacji	Komputerowa z systemem głosowym (IVRS)
Ukrycie kodu randomizacji	Tak
Metoda zaślepienia	Brak zaślepienia
Analiza wyników	<i>Skuteczność:</i> ITT/PP <i>Bezpieczeństwo:</i> mITT (do analizy włączono pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanej interwencji)
Typ analizy	Zaprojektowane w celu wykazania przewagi dazatynibu nad imatynibem (<i>superiority</i>)
Utrata z badania	Opisana prawidłowo DAS: pacjenci przerywający leczenie (N = 59), w tym działania niepożądane (n = 23), wycofanie zgody (n = 4), ciąża (n = 2), progresja choroby (n = 14), niepowodzenie leczenia (n = 8), prośba o przerwanie terapii (n = 2), zgon (n = 4), inne (n = 2) IM: pacjenci przerywający leczenie (N = 64), w tym pacjenci utraceni w okresie obserwacji (n = 3), działania niepożądane (n = 13), wycofanie zgody (n = 3), progresja choroby (n = 17), niepowodzenie leczenia (n = 11), niezgodność z protokołem (n = 2), zgon (n = 1), ciąża (n = 1), inne (n = 10)
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większa odpowiedź molekularna (MMR): skumulowana, w danym punkcie czasowym, • Większa odpowiedź molekularna (MMR) w dowolnym punkcie badania, • Całkowita odpowiedź molekularna (CMR⁴ oraz CMR^{4,5}) w danym punkcie czasowym, • Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCgR), skumulowana • Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCgR) w dowolnym punkcie badania • Całkowita potwierdzona odpowiedź cytogenetyczna (cCCgR), skumulowana • Czas do uzyskania MMR, • Czas do uzyskania CCgR • Czas do uzyskania cCCgR • Czas trwania CCgR, • Czas trwania cCCgR, • Czas do AP/BP, • Czas przeżycia wolny od progresji (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS), • Zgon, • Zgon z powodu PBSz 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie, • Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, • Przerwanie leczenia ogółem, • Przerwanie leczenia z podziałem na przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE związane z leczeniem: powody hematologiczne i niehematologiczne), ○ Progresja choroby:(zwiększona liczba białych krwinek, utrata CHR, utrata CCgR, progresja do fazy AP/BP, śmierć) ○ Niepowodzenie lub suboptymalna odpowiedź (brak CHR w 6 mies., brak PCgR w 12 mies., brak CCgR w 18 mies.), ○ AE niezwiązane z leczeniem, ○ Wycofanie zgody, ○ Ciąża, ○ Nie przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia, ○ Utrata z okresu follow-up, ○ Prośba o wycofanie, ○ Inne niż wymienione, • AE z podziałem na zdarzenia stopni 3–4 związane z leczeniem, • AE z podziałem na zdarzenia stopni 1–4 związane z leczeniem • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych stopni 3–4
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Ocena w skali Jadad	3/5

Tabela 19.
Charakterystyka badania klinicznego S0325 włączonego do analizy klinicznej dla porównania DAS vs IM

S0325		
Typ badania		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwartej próby, w grupach równoległych, II fazy		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1) wiek ≥ 18 r.ż. 2) CP PBSz (do 6 miesięcy od diagnozy) 3) potwierdzony Ph+, inny wariant translokacji między chromosomami 9 i 22 lub obecność genu bcr-abl 4) status wg ECOG ≤ 2		1) terapia jakimkolwiek lekiem stosowanym w PBSz, z wyjątkiem HU i/lub anagrelidu; 2) poważna operacja przeprowadzona w ciągu ostatnich 28 dni lub też nieodzyskanie stanu zdrowia sprzed operacji; 3) niestabilna dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wrodzony zespół wydłużonego odcinka QT, poważne komorowe zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odcinka QTc, niekontrolowane nadciśnienie, nienowotworowe choroby krwi
Populacja		
Charakterystyka	DAS 100 mg/dobę	IM 400 mg/dobę
Liczebność grup	123	123
Wiek pacjentów - mediana (zakres)	47,7 (18,5; 90,8)	50,7 (19,6; 89,1)
Płeć (M/K) [%]	61/39	59/41
Grupa ryzyka według skali Hasforda (rokowanie) [% pacjentów]	Niskie	36
	Średnie	33
	Wysokie	32
Liczba PLT $\times 10^3/L$	363	378
Liczba WBC $\times 10^3/mm^3$	8,90*	5,19
Liczba blastów w krwi obwodowej [%]	2	1
Interwencja DAS vs IM		
Schemat leczenia:	DAS: 100 mg.; jeśli $>95\%$ Ph+ w 6 miesiącu leczenia eskalacja dawki do 140 mg qd IM: 400 mg.; jeśli $>95\%$ Ph+ w 6 miesiącu leczenia eskalacja dawki do 600 mg qd przez 2 tygodnie, następnie do 800 mg qd	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia:	>12 miesięcy	
Okres obserwacji:	>12 miesięcy	

S0325	
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg wytycznych AOTM)	IIA
Metoda randomizacji	bd
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Metoda zaślepienia	Brak zaślepienia
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT
Typ analizy	Zaprojektowane w celu wykazania przewagi dazatynibu nad imatyniben (<i>superiority</i>)
Utrata z badania	Opisana prawidłowo DAS: pacjenci przerywający leczenie (N = 44), w tym nieprzyjmowanie leku zgodnie z protokołem (n = 6), działania niepożądane (n = 19), wycofanie zgody (n = 5), progresja/nawrót choroby (n = 1), zgon (n = 1), inne (n = 12), niezgodność z protokołem (n = 3) IM: pacjenci przerywający leczenie (N = 66), w tym nieprzyjmowanie leku zgodnie z protokołem (n = 17), działania niepożądane (n = 15), wycofanie zgody (n = 8), progresja/nawrót choroby (n = 4), zgon (n = 2), inne (n = 20)
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • Większa odpowiedź molekularna (MMR) w danym punkcie czasowym, • Całkowita odpowiedź molekularna (CMR⁴ oraz CMR^{4.5}) w danym punkcie czasowym, • Całkowita odpowiedź cytogenetyczna: skumulowana (CCgR), • Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), • Niepotwierdzona odpowiedź hematologiczna • Brak odpowiedzi hematologicznej, • Nieprawidłowe oznaczenie odpowiedzi hematologicznej, • Nasilenie choroby, • Przeżycie całkowite (OS), • Czas przeżycia wolny od progresji (PFS), • Przeżycie bez nawrotu (RFS), • Zgon 	Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia ogółem, • Przerwanie leczenia z podziałem na przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE związane z leczeniem ○ Wycofanie zgody, ○ Progresja do AP/BP, ○ Inne powody, • Ukończenie leczenia zgodnie z protokołem, • Niezgodność z protokołem leczenia z podziałem na przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE lub skutki uboczne, ○ Progresja/nawrót choroby, ○ Wycofanie zgody z powodów niezwiązanych z AE, ○ Zgon ○ Inne powody, ○ Powody będące w trakcie ustalania, • Poważne odstępstwo od protokołu • AE stopni 1–4 związane z leczeniem w podziałem na zdarzenia • AE stopni 3–4 związane z leczeniem z podziałem na zdarzenia, • Nieprawidłowe oznaczenia biochemiczne stopni 3–4, • Zwiększenie dawki leku, • Redukcja dawki / wstrzymanie podawania leku
Sponsor badania	Southwest Oncology Group
Ocena w skali Jadad	2/5

* p < 0.01

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA NILOTYNIBU Z IMATYNIBEM

7.1. Analiza skuteczności

7.1.1. Odpowiedź molekularna

Nilotynib w porównaniu z imatynibem wykazał większą skuteczność w odniesieniu do większej odpowiedzi molekularnej. W grupie nilotynibu stwierdzono wyższy odsetek pacjentów z MMR w 24. miesiącu obserwacji (RB = 1,67 [1,40; 2,00]), jak również osób, które uzyskały MMR co najmniej 1 raz do 36. miesiąca leczenia (RB = 1,38 [1,21; 1,57]). Wyższą skuteczność nilotynibu w odniesieniu do MMR zaobserwowano już po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, która następnie utrzymywała się przez cały okres obserwacji (Tabela 20).

Wiarygodność wszystkich wyników w skali GRADE została oceniona jako wysoka (Tabela 20).

Tabela 20.
Względna korzyść uzyskania MMR dla porównania nilotynibu z imatynibem

Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
MMR w danym punkcie czasowym						
3 mies.	25/282 (9%)	3/283 (1%)	8,36 [2,55; 27,38]	13 [9; 24]	W	[41]
6 mies.	93/282 (33%)	34/283 (12%)	2,74 [1,92; 3,92]	5 [4; 7]	W	[41]
9 mies.	121/282 (43%)	51/283 (18%)	2,38 [1,79; 3,16]	5 [4; 6]	W	[41]
12 mies.	124/282 (44%)	63/283 (22%)	1,98 [1,53; 2,55]	5 [4; 8]	W	[41]
24 mies.	175/282 (62%)	105/283 (37%)	1,67 [1,40; 2,00]	4 [4; 6]	W	[73]
MMR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)						
12 mies.	155/282 (55%)	76/283 (27%)	2,05 [1,64; 2,55]	4 [3; 5]	W	[41]
18 mies.	182/282 (66%)	113/283 (40%)	1,65 [1,40; 1,95]	4 [3; 6]	W	[69]
24 mies.	201/282 (71%)	124/283 (44%)	1,63 [1,40; 1,89]	4 [3; 6]	W	[73]
36 mies.	206/282 (73%)	150/283 (53%)	1,38 [1,21; 1,57]	5 [4; 9]	W	[74]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Przewagę nilotynibu nad imatynibem wykazano również dla głębszych odpowiedzi molekularnych, tj. CMR⁴ oraz CMR^{4,5} oznaczanych w 12. miesiącu obserwacji, jak również dla odpowiedzi skumulowanych CMR⁴ i CMR^{4,5} mierzonych po 12, 24 i 36 miesiącach (Tabela 21, Tabela 22)

Tabela 21
Względna korzyść uzyskania CMR4 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
CMR ⁴ w danym punkcie czasowym						
12 mies.	33/282 (12%)	11/283 (4%)	3,01 [1,55; 5,84]	13 [9; 30]	W	[41]
CMR ⁴ skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)						
12 mies.	68/282 (24%)	28/283 (10%)	2,44 [1,62; 3,67]	8 [5; 13]	W	[73]
24 mies.	124/282 (44%)	58/283 (20%)	2,15 [1,65; 2,80]	5 [4; 7]	W	[73]
36 mies.	141/282 (50%)	74/283 (26%)	1,91 [1,52; 2,40]	5 [4; 7]	W	[74]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 22
Względna korzyść uzyskania CMR4,5 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
CMR ^{4,5} w danym punkcie czasowym						
12 mies.	12/282 (4%)	1/283 (0%)	12,04 [1,58; 92,00]	26 [16; 70]	W	[41]
CMR ^{4,5} skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)						
12 mies.	37/282 (13%)	11/283 (4%)	3,38 [1,76; 6,48]	6 [6; 7]	W	[41]
18 mies.	59/282 (21%)	17/283 (6%)	3,48 [2,08; 5,82]	7 [5; 11]	W	[69]
24 mies.	74/282 (26%)	29/283 (10%)	2,56 [1,72; 3,81]	7 [5; 11]	W	[73]
36 mies.	90/282 (32%)	42/283 (15%)	2,15 [1,55; 2,98]	6 [5; 10]	W	[74]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.1.2. Progresja AP/BP

W okresie obserwacji, którego mediana wynosi 36 miesięcy, nilotynib w porównaniu z imatynibem w sposób istotny statystycznie redukował ryzyko wystąpienia progresji do faz AP/BP (RR = 0,17 [0,04; 0,74]) oraz progresji do faz AP/BP z uwzględnieniem pacjentów, u których doszło do ewolucji klonalnej komórek Ph(+) (RR = 0,12 [0,03; 0,51]). Większość zdarzeń w obu badanych grupach wystąpiła w okresie o medianie 14 miesięcy (Tabela 23).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona w skali GRADE jako wysoka (Tabela 23).

Tabela 23.
Ryzyko względne wystąpienia progresji do AP/BP dla porównania nilotynibu z imatynibem

Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
Progresja do AP/BP						
14 mies.	2/282 (1%)	11/283 (4%)	0,18 [0,04; 0,82]	32 [18; 139]	W	[41]
18 mies.	2/282 (1%)	12/283 (4%)	0,17 [0,04; 0,74]	29 [17; 102]	W	[69]
24 mies.	2/282 (1%)	12/283 (4%)	0,17 [0,04; 0,74]	29 [17; 102]	W	[73]
36 mies.	2/282 (1%)	12/283 (4%)	0,17 [0,04; 0,74]	29 [17; 102]	W	[74]
Progresja do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej						
18 mies.	2/282 (1%)	17/283 (7%)	0,12 [0,03; 0,51]	19 [13; 43]	W	[69]
24 mies.	2/282 (1%)	17/283 (7%)	0,12 [0,03; 0,51]	19 [13; 43]	W	[73]
36 mies.	2/282 (1%)	17/283 (7%)	0,12 [0,03; 0,51]	19 [13; 43]	W	[74]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.1.3. Odpowiedź cytogenetyczna

Nilotynib w porównaniu z imatynibem wykazywał większą skuteczność w odniesieniu do odpowiedzi cytogenetycznej. W grupie nilotynibu obserwowano wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali CCgR w analizie skumulowanej do 24. miesiąca leczenia (RB = 1,13 [1,04; 1,22]). Wyższą skuteczność nilotynibu w odniesieniu do CCgR zaobserwowano już po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, która następnie utrzymywała się przez cały okres obserwacji (Tabela 24). Dane dotyczące odsetka pacjentów z MCgR dostępne były tylko dla 12-miesięcznego okresu obserwacji i wskazywały na przewagę nilotynibu nad imatynibem (RB = 1,09 [1,01; 1,18]) (Tabela 24).

Wiarygodność wyników w skali GRADE dla odpowiedzi cytogenetycznej została oceniona jako wysoka.

Tabela 24.
Uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej dla porównania nilotynibu z imatynibem

Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
MCgR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)						
12 mies.	238/282 (84%)	219/283 (77%)	1,09 [1,01; 1,18]	15 [8; 181]	W	[41]
CCgR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)						
6 mies.	189/282 (67%)	127/283 (45%)	1,49 [1,28; 1,74]	5 [4; 8]	W	[41]

Okres obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
12 mies.	226/282 (80%)	184/283 (65%)	1,23 [1,11; 1,37]	7 [5; 13]	W	[41]
18 mies.	240/282 (85%)	209/283 (74%)	1,15 [1,06; 1,25]	9 [6; 22]	W	[69]
24 mies.	245/282 (87%)	218/283 (77%)	1,13 [1,04; 1,22]	11 [7; 29]	W	[73]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.1.4. Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem oraz imatynibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego po 36 miesiącach obserwacji, oszacowanej w analizie metodą Kaplana-Meiera (95,1% vs. 94,0%) (Tabela 25).

Wiarygodność wyniku w skali GRADE została oceniona jako średnia lub niska. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień (z wysokiej na średnią) dla wyniku po 36 miesiącach była jego niska precyzja. W przypadku wyników raportowanych po 24 i 36 miesiącach punktację obniżono o dwa stopnie, z uwagi na brak przedziałów ufności i związany z tym brak możliwości oceny precyzji wyników.

Tabela 25.
Przeżywalność ogółem dla porównania nilotynibu z imatynibem

Mediana okresu obserwacji	Przeżywalność (%)		HR [95% CI]	Wartość p	GR	Ref.
	Nilotynib	Imatynib				
18 mies.	98,5	96,9	bd	0,28	N	[69]
24 mies.	97,4	96,3	bd	0,6485	N	[73]
36 mies.	95,1	94,0	0,8 [0,4; 1,6]	0,4413	Ś	[74]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia, N – niska; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.1.5. Zgony

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nilotynibem a imatynibem w odniesieniu do odsetka zgonów bez względu na przyczynę po 36-miesięcznej medianie okresu obserwacji (RR = 0,77 [0,38; 1,55]). Mogło to być związane z ilością zgonów nie związanych z PBSz w ramieniu nilotynibu, ponieważ w analogicznym okresie czasu stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonów z powodu PBSz w grupie nilotynibu w porównaniu z imatynibem (RR = 0,36 [0,13; 0,98]) (Tabela 26).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona w skali GRADE jako wysoka lub średnia. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzja wyników.

Tabela 26.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu dla porównania nilotynibu z imatynibem

Mediana okresu obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
Zgony ogółem						
14 mies.	3/282 (1%)	4/283 (1%)	0,75 [0,17; 3,33]	NS	Ś	[41]
18 mies.	5/282 (2%)	9/283 (3%)	0,56 [0,19; 1,64]	NS	Ś	[69]
24 mies.	9/282 (3%)	11/283 (4%)	0,82 [0,35; 1,95]	NS	Ś	[73]
36 mies.	13/282 (5%)	17/283 (6%)	0,77 [0,38; 1,55]	NS	Ś	[74]
Zgon związane z PBSz						
18 mies.	2/282 (1%)	8/283 (3%)	0,25 [0,05; 1,17]	NS	Ś	[69]
24 mies.	5/282 (2%)	10/283 (4%)	0,50 [0,17; 1,45]	NS	Ś	[73]
36 mies.	5/282 (2%)	14/283 (5%)	0,36 [0,13; 0,98]	32 [17; 466]	W	[75]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.2. Analiza bezpieczeństwa

7.2.1. Przerwanie leczenia

Po 36 miesiącach obserwacji odsetek pacjentów przerywających terapię przypisaną w wyniku randomizacji był niższy w grupie nilotynibu niż w ramieniu kontrolnym (RR = 0,79 [0,60; 0,96]). Dla analogicznego przedziału czasowego nie wykazano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem (RR = 0,91 [0,56; 1,47]). Wyniki szczegółowej analizy przerywania leczenia z powodu AE mających związek z przyjmowanym leczeniem, jak również z powodu uzyskania suboptymalnej odpowiedzi i/lub braku skuteczności raportowane były jedynie dla krótszego okresu obserwacji (mediana: 25 miesięcy), i w obu przypadkach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 27).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką lub średnią. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzja wyników (Tabela 27).

Tabela 27.
Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii dla porównania nilotynibu z imatynibem

Mediana okresu obserwacji	Nilotynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)				
Przerwanie leczenia ogółem						
14 mies.	46/282 (16%)	59/283 (21%)	0,78 [0,55; 1,11]	NS	Ś	[41]
25 mies.	72/282 (26%)	92/283 (33%)	0,79 [0,61; 1,02]	NS	Ś	[73]
36 mies.	82/282 (29%)	108/283 (38%)	0,76 [0,60; 0,96]	12 [6; 76]	W	[74]
Przerwanie leczenia z powodu AE						
14 mies.	13/282 (5%)	21/283 (7%)	0,62 [0,32; 1,22]	NS	Ś	[41]
25 mies.	25/282 (9%)	31/283 (11%)	0,81 [0,49; 1,33]	NS	Ś	[73]
36 mies.	28/282 (10%)	31/283 (11%)	0,91 [0,56; 1,47]	NS	Ś	[74]
Przerwanie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem						
14 mies.	17/282 (6%)	25/283 (9%)	0,68 [0,38; 1,24]	NS	Ś	[73]
25 mies.	23/282 (8%)	28/283 (10%)	0,82 [0,49; 1,40]	NS	Ś	[73]
Przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia terapii lub odpowiedzi suboptymalnej						
14 mies.	10/282 (4%)	16/283 (6%)	0,63 [0,29; 1,36]	NS	Ś	[41]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.2.2. Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu od 1 do 4

W grupie nilotynibu niższe niż w ramieniu kontrolnym było ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych związanych z leczeniem (Tabela 28), przy czym istotną statystycznie różnicę stwierdzono w przypadku anemii (RR = 0,80 [0,66; 0,97]) oraz neutropenii (RR = 0,64 [0,54; 0,75]), natomiast w przypadku trombocytopenii różnica pomiędzy grupami znajdowała się na granicy istotności statystycznej (RR = 0,86 [0,73; 1,01]).

Pacjenci leczeni nilotynibem znamiennie statystycznie rzadziej w porównaniu z chorymi otrzymującymi imatynib doświadczali również niehematologicznych działań niepożądanych związanych z leczeniem:

- retencji płynów ustrojowych, w tym w szczególności:
 - obrzęków obwodowych (RR = 0,33 [0,19; 0,60]),
 - obrzęków tkanek oczodołu (RR = 0,03 [0,00; 0,19]),
 - obrzęków twarzy (RR = 0,03 [0,00; 0,24])
 - obrzęków powiek (RR = 0,04 [0,01; 0,18]).
- dolegliwości żołądkowo-jelitowych w grupie nilotynibu rzadziej dochodziło do wystąpienia:
 - biegunki (RR = 0,30 [0,19; 0,47]),

- wymiotów (RR = 0,26 [0,15; 0,47]),
- nudności (RR = 0,41 [0,30; 0,58]),
- skurczów mięśni: (RR = 0,30 [0,19; 0,48]).

Z kolei nilotynib w porównaniu z imatynibem znamienne statystycznie zwiększał ryzyko:

- świądu (RR = 2,66 [1,56; 4,53]),
- bólów głowy (RR = 1,57 [0,97; 2,51]),
- wysypki (RR = 2,48 [1,75; 3,52]).

W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych ogółem (tj. stopnia od 1 do 4) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami (Tabela 29, Tabela 30 oraz Tabela 31).

W dostępnych publikacjach raportowano również dane na temat działań niepożądanych (stopień 1–4) bez względu na ich związek z leczeniem. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej (zaprezentowane szczegółowo w Aneksie) są w dużej mierze zbieżne z wynikami analizy dla działań niepożądanych związanych z leczeniem. Wskazują one, że nilotynib rzadziej niż imatynib prowadził do hematologicznych zdarzeń niepożądanych, retencji płynów oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, natomiast częściej powodował zmiany skórne. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do większości pozostałych dolegliwości, w tym w szczególności: zapalenia trzustki o ostrym przebiegu, krwawień oraz zaburzeń kardiologicznych i hepatotoksyczności (Tabela 71).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką lub średnią. Przyczyną obniżenia oceny dla niektórych punktów końcowych o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników.

Tabela 28.
Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Anemia	14	38%	47%	0,80 [0,66; 0,97]	11 [6; 74]	W	[41]
Trombocytopenia	14	48%	56%	0,86 [0,73; 1,01]	NS	Ś	[41]
Neutropenia	14	43%	68%	0,64 [0,54; 0,75]	5 [4; 7]	W	[41]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 29.
Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Obrzęk tkanek oczodołu	14	<1%	12%	0,03 [0,00; 0,21]	9 [7; 13]	W	[41]
	25	<1%	14%	0,03 [0,00; 0,19]	8 [6; 11]	W	[69]
Obrzęk powiek	14	1%	13%	0,05 [0,01; 0,22]	9 [7; 12]	W	[41]
	25	1%	16%	0,04 [0,01; 0,18]	7 [6; 10]	W	[69]
Obrzęk obwodowy	14	5%	14%	0,37 [0,20; 0,67]	12 [8; 27]	W	[41]
	25	5%	15%	0,33 [0,19; 0,60]	11 [7; 20]	W	[69]
Obrzęk twarzy	18,5	<1%	9%	0,04 [0,01; 0,29]	12 [9; 20]	W	[71]
	25	<1%	11%	0,03 [0,00; 0,24]	12 [9; 20]	W	[69]
Wysięk opłucnowy	18,5	<1%	0%	3,01 [0,12; 73,59]	NS	Ś	[71]
Wysięk osierdziowy	18,5	<1%	<1%	1,00 [0,06; 15,97]	NS	Ś	[71]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 30.
Ryzyko względne wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Biegunka	14	8%	21%	0,37 [0,23; 0,58]	8 [6; 13]	W	[41]
	25	8%	26%	0,30 [0,19; 0,47]	6 [5; 9]	W	[69]
Wymioty	14	5%	14%	0,33 [0,18; 0,60]	11 [7; 21]	W	[41]
	25	5%	18%	0,26 [0,15; 0,47]	8 [6; 13]	W	[69]
Nudności	14	11%	31%	0,37 [0,26; 0,54]	6 [4; 8]	W	[41]
	25	14%	34%	0,41 [0,30; 0,58]	6 [4; 8]	W	[69]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 31.
Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Bóle mięśniowe	14	10%	10%	0,97 [0,59; 1,60]	NS	Ś	[41]
	25	10%	11%	0,87 [0,54; 1,42]	NS	Ś	[69]
Skurcze mięśni	14	7%	24%	0,30 [0,19; 0,48]	6 [5; 10]	Ś	[41]
Świąd	14	15%	5%	2,74 [1,55; 4,84]	10 [7; 22]	W	[41]
	25	16%	6%	2,66 [1,56; 4,53]	9 [6; 20]	W	[69]
Łysienie	14	8%	4%	2,01 [0,99; 4,06]	25 [12; 1647]	W	[41]
	25	9%	5%	1,79 [0,95; 3,37]	NS	Ś	[69]
Ból głowy	14	14%	8%	1,70 [1,04; 2,77]	17 [9; 173]	W	[41]
	25	14%	9%	1,57 [0,97; 2,51]	19 [9; 466]	W	[69]
Wysypka	14	31%	11%	2,70 [1,86; 3,91]	5 [3; 7]	W	[41]
	25	32%	13%	2,48 [1,75; 3,52]	5 [3; 8]	W	[69]
Zmęczenie	14	11%	8%	1,37 [0,81; 2,31]	NS	Ś	[41]
	25	11%	10%	1,08 [0,66; 1,75]	NS	W	[69]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.2.3. Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu 3. lub 4.

W analizie uwzględniającej wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko neutropenii w grupie nilotynibu w porównaniu z imatynibem (RR = 0,56 [0,38; 0,83]). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami dla żadnego z pozostałych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. (Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34).

Wydłużenie odcinka QTcF powyżej 500 ms po 25 miesiącach raportowano u jednego pacjenta w grupie imatynibu, natomiast w tym okresie czasu w żadnej z grup nie zaobserwowano obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 45% (Tabela 34).

W dostępnych publikacjach raportowano również dane na temat działań niepożądanych (stopień 3–4) bez względu na ich związek z leczeniem. Częstość raportowanych zdarzeń była niewielka, a przeprowadzona analiza statystyczna (zaprezentowana szczegółowo w Aneksie) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, z wyjątkiem bólów głowy, które częściej raportowano w grupie nilotynibu (Tabela 71).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką lub średnią. Przyczyną obniżenia oceny dla niektórych punktów końcowych o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników.

Tabela 32.
Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Anemia	14	3%	5%	0,65 [0,28; 1,47]	NS	Ś	[41]
	25	4%	5%	0,72 [0,32; 1,59]	NS	Ś	[73]
Trombocytopenia	14	10%	9%	1,17 [0,70; 1,97]	NS	Ś	[41]
	25	10%	9%	1,21 [0,72; 2,03]	NS	Ś	[73]
Neutropenia	14	12%	20%	0,59 [0,40; 0,88]	13 [8; 47]	W	[41]
	25	12%	21%	0,56 [0,38; 0,83]	11 [7; 32]	W	[73]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 33.
Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu 3. lub 4. dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Obrzęk tkanek oczodołu	14	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	Ś	[41]
Obrzęk powiek	14	0%	<1%	0,33 [0,01; 8,18]	NS	Ś	[41]
Obrzęk obwodowy	14	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	Ś	[41]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia.

Tabela 34.
Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Biegunka	14	1%	1%	0,67 [0,11; 3,97]	NS	Ś	[41]
Wymioty	14	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	Ś	[41]
Ból mięśni	14	<1%	0%	3,01 [0,12; 73,59]	NS	Ś	[41]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
Skurcze mięśni	14	0%	1%	0,20 [0,01; 4,16]	NS	Ś	[41]
Świąd	14	<1%	0%	3,01 [0,12; 73,59]	NS	Ś	[41]
Łysienie	14	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	Ś	[41]
Nudności	14	<1%	0%	3,01 [0,12; 73,59]	NS	Ś	[41]
Ból głowy	14	1%	0%	7,03 [0,36; 135,37]	NS	Ś	[41]
Wysypka	14	<1%	1%	0,25 [0,03; 2,23]	NS	Ś	[41]
Zmęczenie	14	0%	<1%	0,33 [0,01; 8,18]	NS	Ś	[41]
QTc >500 ms ^a	14	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	Ś	[41]
	25	0%	<1%	0,33 [0,01; 8,18]	NS	Ś	[73]
LVEF<45%	25	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	Ś	[71]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia; a) długość odcinka QTc, obliczona zgodnie z wzorem Friderica.

7.2.4. Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Wyniki oznaczeń biochemicznych bez względu na stopień nasilenia były dostępne jedynie po co najmniej 12 miesiącach obserwacji (mediana 14 miesięcy), natomiast w przypadku zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia dostępne były również dane w dłuższym okresie obserwacji.

Nilotynib w porównaniu z imatynibem związany był z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- podwyższenia osoczowego poziomu kreatyniny stopni 1–4 (RR = 0,36 [0,20; 0,67]),
- podwyższenia osoczowego fosfatazy alkalicznej stopni 1–4 (RR = 0,64 [0,49; 0,85]),
- obniżenia osoczowego poziomu fosforu stopni 1–4 (RR = 0,70 [0,56; 0,87]).

Nilotynib w porównaniu z imatynibem zwiększał natomiast ryzyko wzrostu aktywności AST (RR = 1,73 [1,34; 2,24]), ALT (RR = 3,24 [2,53; 4,15]) oraz poziomu bilirubiny (RR = 5,54 [3,81; 8,06]). Ponadto w grupie nilotynibu wyższe niż w przypadku imatynibu było ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu glukozy (RR = 1,76 [1,33; 2,33]) oraz zwiększonej aktywności lipazy (RR = 2,24 [1,51; 3,33]) (Tabela 35).

Analiza uwzględniająca wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. wykazała, że w dłuższym horyzoncie czasowym (mediana: 12 miesięcy) nilotynib zwiększał ryzyko wzrostu poziomu lipazy RR = 2,23 [1,03; 4,81]), glukozy (RR = 35,13 [2,12; 581,24]) oraz bilirubiny (RR = 10,04 [1,29; 77,87]). Nie stwierdzono

natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych parametrów biochemicznych (Tabela 36).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką lub średnią. Przyczyną obniżenia oceny dla niektórych punktów końcowych o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników. W przypadku gdy w obu porównywanych grupach nie odnotowano zdarzeń, ocenę wiarygodności obniżano o dwa punkty (z wysokiej na niską).

Tabela 35.
Ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95%CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
↑ AST	14	40%	23%	1,73 [1,34; 2,24]	5 [4; 10]	W	[41]
↑ ALT	14	66%	20%	3,24 [2,53; 4,15]	2 [1; 2]	W	[41]
↑ kreatynina	14	5%	13%	0,36 [0,20; 0,67]	13 [8; 29] (NNT)	W	[41]
↑ amylaza	14	15%	13%	1,20 [0,79; 1,83]	NS	Ś	[41]
↑ lipaza	14	24%	11%	2,24 [1,51; 3,33]	7 [5; 14]	W	[41]
↑ glukoza	14	36%	20%	1,76 [1,33; 2,33]	6 [4; 12]	W	[41]
↓ fosfor	14	32%	45%	0,70 [0,56; 0,87]	8 [5; 19] (NNT)	W	[41]
↑ alkaliczna fosfataza	14	21%	33%	0,64 [0,49; 0,85]	9 [6; 23] (NNT)	W	[41]
↑ bilirubina	14	53%	10%	5,54 [3,81; 8,06]	2[1; 2]	W	[41]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 36.
Ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych stopnia 3. lub 4. dla porównania nilotynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95%CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
↑ AST	14	1%	1%	1,34 [0,30; 5,92]	NS	Ś	[41]
	25	1%	1%	1,34 [0,30; 5,92]	NS	Ś	[73]
↑ ALT	14	4%	3%	1,58 [0,62; 4,01]	NS	Ś	[41]
	25	4%	3%	1,72 [0,69; 4,31]	NS	Ś	[73]
↑ kreatynina	14	0%	<1%	0,33 [0,01; 8,18]	NS	Ś	[41]
↑ amylaza	14	<1%	1%	0,25 [0,03; 2,23]	NS	Ś	[41]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Ryzyko zdarzenia		RR [95%CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		NIL (N = 279)	IM (N = 280)				
↑ lipaza	14	6%	3%	1,78 [0,80; 3,97]	NS	Ś	[41]
	25	7%	3%	2,23 [1,03; 4,81]	25 [13; 345]	W	[73]
↑ glukoza	14	6%	0%	35,13 [2,12; 581,24]	16 [11; 31]	W	[41]
	25	6%	0%	35,13 [2,12; 581,24]	16 [11; 31]	W	[73]
↓ fosfor	14	5%	8%	0,62 [0,32; 1,22]	NS	Ś	[41]
↑ alkaliczna fosfataza	14	0%	<1%	0,33 [0,01; 8,18]	NS	S	[41]
↑ bilirubina	14	4%	<1%	10,04 [1,29; 77,87]	30 [18; 106]	W	[41]
	25	4%	<1%	10,04 [1,29; 77,87]	30 [18; 106]	W	[73]
↓ albumina	18,6	0%	0%	1,00 [0,02; 50,40]	NS	N	[41]
↑ potas	18,6	2%	1%	1,51 [0,43; 5,28]	NS	Ś	[70]
↓ potas	18,6	<1%	1%	0,33 [0,04; 3,20]	NS	Ś	[70]
↓ sód	18,6	<1%	<1%	1,00 [0,06; 15,97]	NS	Ś	[70]
↓ wapń	18,6	<1%	0%	3,01 [0,12; 73,59]	NS	Ś	[70]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia, N – niska; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

7.3. Podsumowanie

Analiza kliniczna wykazała, że stosowanie nilotynibu zamiast imatynibu w I linii PBSz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi molekularnej, w tym również całkowitej odpowiedzi molekularnej określonej za pomocą najczulszych oznaczeń (CMR⁴ oraz CMR^{4,5}). Przewaga nilotynibu nad imatynibem uwidaczniała się również w indukowaniu odpowiedzi cytogenetycznej. Istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami odnotowano już po 3 miesiącach w przypadku większej odpowiedzi molekularnej oraz po 6 miesiącach dla całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. Korzyści te były trwałe i utrzymywały się przez cały dotychczasowy okres obserwacji, tj. do 36 miesięcy.

Zaobserwowane różnice w odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź cytogenetyczną i molekularną przekładały się na istotną klinicznie korzyść, polegającą na około 5-krotnym zmniejszeniu ryzyka progresji do faz zaawansowanych, a także na redukcji ryzyka zgonu z powodu PBSz. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie śmiertelności ogólnej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że oceniane leki różnią się profilem bezpieczeństwa. Nilotynib w porównaniu z imatynibem zmniejsza ryzyko wystąpienia większości hematologicznych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (stopień 1–4), a także neutropenii w stopniu 3–4. Ponadto stosowanie nilotynibu związane było z niższym ryzykiem wystąpienia obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy oraz nudności, wymiotów i biegunek. Z drugiej strony w grupie nilotynibu większy był odsetek pacjentów, u których raportowano świąd, wysypkę, bóle głowy oraz łysienie. W grupie nilotynibu częściej stwierdzano nieprawidłowe wartości niektórych parametrów laboratoryjnych, przy czym z klinicznego punktu widzenia istotne wydają się być: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i lipazy, wzrost poziomu bilirubiny oraz podwyższona glikemia. W trakcie leczenia nilotynibem nie obserwowano związanych z leczeniem przypadków wydłużenia odcinka QTcF powyżej 500 ms ani obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 45%.

Podsumowując, nilotynib w I linii leczenia PBSz jest lekiem o udowodnionej skuteczności, wykazującym silniejsze działanie przeciwnowotworowe niż imatynib, oceniane na podstawie parametrów cytogenetycznych i molekularnych oraz odzwierciedlające się zmniejszeniem ryzyka progresji choroby do faz zaawansowanych. Ponadto nilotynib cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż imatynib.

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA DAZATYNIBU Z IMATYNIBEM

8.1. Analiza skuteczności dla porównania dazatynibu z imatynibem

8.1.1. Odpowiedź molekularna

Większa odpowiedź molekularna (MMR)

Dazatynib w porównaniu z imatynibem cechował się wyższą skutecznością pod względem odpowiedzi molekularnej. W badaniu DASISION przewagę dazatynibu nad imatynibem w odniesieniu do skumulowanej odpowiedzi MMR zaobserwowano już po 3 miesiącach terapii, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji, tj. do 24 miesiąca (RR = 1,38 [1,18; 1,62]). Jednocześnie czas do osiągnięcia MMR był znacząco statystycznie krótszy w grupie dazatynibu niż w grupie imatynibu (HR = 2,0; p<0,0001). Wyniki drugiego badania (S0325) wskazują, że odsetek pacjentów z MMR w 12. miesiącu obserwacji w grupie dazatynibu był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie imatynibu (RB = 1,35 [1,01; 1,80]). Z uwagi na różnice w sposobie analizy danych pomiędzy badaniami DASISION (MMR skumulowana) i S0325 (MMR w 12. miesiącu) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy (Tabela 37).

Tabela 37.
Względna korzyść uzyskania odpowiedzi MMR dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
MMR w danym punkcie czasowym							
S0325	12 mies.	58/99 (59%)	39/90 (43%)	1,35 [1,01; 1,80]	7 [4; 88]	W	[83]
MMR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)							
DASISION	3 mies.	21/259 (8%)	1/260 (0%)	21,08 [2,86; 155,57]	13 [9; 24]	W	[42]
DASISION	6 mies.	70/259 (27%)	21/260 (8%)	3,35 [2,12; 5,28]	6 [4; 8]	W	[42]
DASISION	9 mies.	101/259 (39%)	47/260 (18%)	2,16 [1,60; 2,91]	5 [4; 8]	W	[42]
DASISION	12 mies.	119/259 (46%)	73/260 (28%)	1,64 [1,29; 2,07]	6 [4; 11]	W	[42]
DASISION	24 mies.	165/259 (64%)	120/260 (46%)	1,38 [1,18; 1,62]	6 [4; 11]	W	[80]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

W badaniu DASISION istotną statystycznie różnicę na korzyść dazatynibu obserwowano również w odniesieniu do głębszych odpowiedzi molekularnych, analizowanych w sposób skumulowany. Wykazano tam, że w grupie dazatynibu wyższe niż w grupie imatynibu było prawdopodobieństwo uzyskania do 24 miesiąca CMR^4 (RB = 1,54 [1,12; 2,11]) oraz $CMR^{4.5}$ (RB = 2,01 [1,24; 3,25]). W drugim badaniu (S0325) nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do CMR^4 (RB = 1,36 [0,81; 2,30]) oraz $CMR^{4.5}$ (RB = 1,47 [0,78; 2,76]), ocenianych w 12. miesiącu (Tabela 38, Tabela 39). Z uwagi na różnice w sposobie analizy danych pomiędzy badaniami DASISION (CMR skumulowana) i S0325 (CMR w 12. miesiącu) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy, przy czym z uwagi na ograniczenia metodyczne badania S0325, za bardziej znaczące należy uznać wyniki badania DASISION.

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką lub średnią. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień była niska precyzja wyników.

Tabela 38.
Względna korzyść uzyskania odpowiedzi CMR^4 dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
CMR^4 w danym punkcie czasowym							
S0325	12 mies.	27/99 (27%)	18/90 (20%)	1,36 [0,81; 2,30]	NS	Ś	[83]
CMR^4 skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)							
DASISION	18 mies.	34/259 (13%)	18/260 (7%)	1,90 [1,10; 3,27]	17 [9; 95]	W	[76]
DASISION	24 mies.	75/259 (29%)	49/260 (19%)	1,54 [1,12; 2,11]	9 [6; 36]	W	[81]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 39.
Względna korzyść uzyskania odpowiedzi $CMR^{4.5}$ dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
$CMR^{4.5}$ w danym punkcie czasowym							
S0325	12 mies.	21/99 (21%)	13/90 (14%)	1,47 [0,78; 2,76]	NS	Ś	[83]
$CMR^{4.5}$ skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)							
DASISION	24 mies.	44/259 (17%)	22/260 (8%)	2,01 [1,24; 3,25]	12 [8; 36]	W	[80]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wynik istotny statystycznie został pogrubiony.

8.1.2. Progresja do AP/BP

W badaniu DASISION nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy dazatynibem oraz imatynibem w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję do zaawansowanych faz choroby po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 14 miesięcy (RR = 0,56 [0,19; 1,64]). Zbliżone wyniki uzyskano również w dłuższym, 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (RR = 0,60 [0,27; 1,35]) (Tabela 40). W badaniu S0325 nie raportowano danych odnośnie ryzyka progresji do faz zaawansowanych.

Wiarygodność wyniku oceniono na poziomie średnim w skali GRADE ze względu na jego niską precyzję.

Tabela 40.
Ryzyko względne wystąpienia progresji do AP/BP dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Dazatynib	Imatynib	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
DASISION	14	5/259 (2%)	9/260 (3%)	0,56 [0,19; 1,64]	NS	Ś	[42]
DASISION	24	9/259 (4%)	15/260 (6%)	0,60 [0,27; 1,35]	NS	S	[66]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia.

8.1.3. Odpowiedź cytogenetyczna

W obu badaniach dotyczących porównania dazatynibu z imatynibem dane odnośnie odpowiedzi cytogenetycznej analizowano w sposób skumulowany, tzn. uwzględniano również pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź, a następnie ją utracili.

W badaniu DASISION skumulowany odsetek pacjentów z CCgR w grupie dazatynibu był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie imatynibu już po 3 miesiącach terapii, a różnica pomiędzy grupami utrzymywała się aż do 12 miesiąca (RB = 1,17 [1,06; 1,28]), natomiast dla dłuższej, 24-miesięcznej obserwacji, różnice nie były znamienne statystycznie (RB = 1,05 [0,97; 1,13]) (Tabela 41). Czas do osiągnięcia CCgR był znamienne statystycznie krótszy w grupie dazatynibu (3,2 vs 6,2 mies.; p = 0,002) (Tabela 42). W badaniu S0325 odsetek pacjentów z MMR do 12. miesiąca w grupie dazatynibu również był wyższy niż w grupie imatynibu, przy czym różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Metaanaliza wyników obu badań wykazała przewagę dazatynibu nad imatynibem w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania CCgR do 12. miesiąca (RB = 1,17 [1,07; 1,27]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 6).

W badaniu DASISION przeprowadzono również analizę, w ramach której do wykazania CCgR konieczne było dwukrotne badanie szpiku w odstępie miesiąca (spójny wynik obu badań uprawniał do stwierdzenia CCgR). Wyniki tej analizy były spójne z rezultatami uzyskanymi na podstawie pojedynczego badania szpiku i wykazały istotną statystycznie przewagę dazatynibu nad imatynibem

po 12 miesiącach (1,16 [1,04; 1,30]), natomiast różnica po 24 miesiącach nie uzyskała poziomu istotności statystycznej 1,08 [0,99; 1,19]. Szczegółowe wyniki dla tego punktu końcowego zaprezentowano w Aneksie (Tabela 74).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką (dla odsetka CCgR) lub średnią (dla czasu do uzyskania CCgR). Przyczyną obniżenia oceny był brak pełnych wyników analizy statystycznej (95%CI dla HR), pozwalających wnioskować o sile interwencji oraz precyzji wyniku.

Tabela 41.
Względna korzyść uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej (wyniki skumulowane) dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
DASISION	3	140/259 (54%)	80/260 (31%)	1,76 [1,42; 2,18]	5 [3; 7]	W	[42]
DASISION	6	189/259 (73%)	154/260 (59%)	1,23 [1,09; 1,40]	8 [5; 18]	W	[42]
DASISION	9	202/259 (78%)	174/260 (67%)	1,17 [1,05; 1,30]	10 [6; 30]	W	[42]
DASISION	12	216/259 (83%)	186/260 (72%)	1,17 [1,06; 1,28]	9 [6; 22]	W	[42]
S0325	12	55/67 (82%)	40/58 (69%)	1,19 [0,97; 1,46]	NS	W	[83]
DASISION	24	223/259 (86%)	213/260 (82%)	1,05 [0,97; 1,13]	NS		[66]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

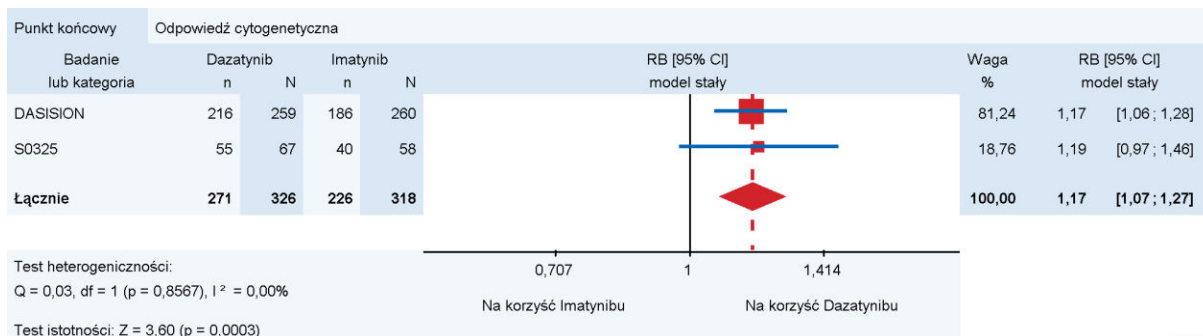
Tabela 42.
Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Mediana czasu do uzyskania CCgR		HR ^a [95% CI]	Wartość p	GR	Ref.
		Dazatynib	Imatynib				
DASISION	12	bd	bd	1,5	<0,0001	Ś	[42]
DASISION ^d	12	bd	bd	1,5	<0,0001	Ś	[42]
DASISION	24	3,2 mies.	6,0 mies.	bd	0,002	S	[80]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione; a) HR dla krótszego czasu do osiągnięcia odpowiedzi; b) diagnoza oparta na dodatkowym badaniu.

Wykres 6.

Korzyść względna uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (w pojedynczej ocenie) po 12 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



8.1.4. Przeżycie całkowite

Analiza przeprowadzona metodą Kaplana-Meiera w badaniu DASISION wykazała, że odsetek przeżyć całkowitych po 24 miesiącach wynosił około 95% w obu grupach. Analogiczna analiza wykonana przez autorów badania S0325 wskazuje, że odsetek całkowitych przeżyć był nieznacznie wyższy zarówno w grupie dazatynibu, jak również w ramieniu imatynibu (97% vs 98%; p = 0,55; Tabela 43).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako niską, z uwagi na brak pełnych danych analizy statystycznej, co uniemożliwia wnioskowanie o precyzji uzyskanych wyników.

Tabela 43.
Przeżycie całkowite dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Odsetek przeżyć całkowitych		HR [95% CI]	Wartość p	GR	Ref.
		Dazatynib	Imatynib				
DASISION	12	97	99	bd	bd	N	[42]
S0325	12	100	99	bd	0,65	N	[83]
DASISION	18	96,0	97,9	bd	bd	N	[76]
DASISION	24	95,3	95,2	bd	bd	N	[80]
S0325	24	97	98	bd	0,55	N	[83]

GR – ocena w skali GRADE: N – niska.

8.1.5. Zgony

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dazatynibem a imatynibem w odniesieniu do odsetka zgonów bez względu na przyczynę. Kumulacja ilościowa obu badań również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 24 miesiącach terapii (RR = 1,06 [0,56; 1,98]; Wykres 7), przy braku heterogeniczności statystycznej pomiędzy badaniami. Ryzyko zgonu z powodu progresji PBSz po 24 miesiącach leczenia nie różniło się istotnie

statystycznie pomiędzy grupami (RR = 0,80 [0,32; 1,99]). Zgony z powodu zawału serca stwierdzono u 2 pacjentów w grupie dazatynibu oraz u jednego w grupie imatynibu (RR = 2,00 [0,18; 21,92]; Tabela 44).

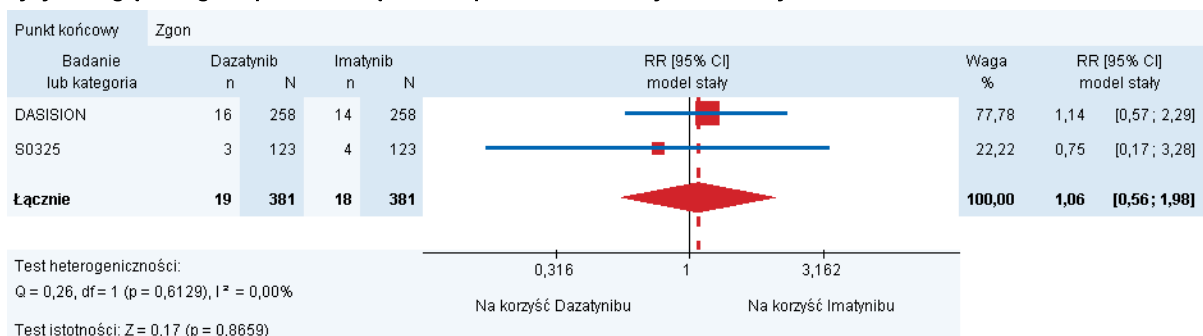
Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona w skali GRADE jako średnia. Przyczyną obniżenia wiarygodności o jeden stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzją wyników.

Tabela 44.
Ryzyko względne zgonu dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Dazatynib	Imatynib	RR [95%CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Zgony ogółem							
DASISION	14 mies.	10/258 (4%)	6/258 (2%)	1,67 [0,61; 4,52]	NS	Ś	[79]
DASISION	24 mies.	16/258 (6%)	14/258 (5%)	1,14 [0,57; 2,29]	NS	Ś	[80]
S0325	24 mies.	3/123 (2%)	4/123 (3%)	0,75 [0,17; 3,28]	NS	Ś	[83]
Zgony z powodu zawału serca							
DASISION	14 mies.	2/258 (1%)	1/258 (<1%)	2,00 [0,18; 21,92]	NS	Ś	[79]
Zgony z powodu progresji PBSz							
DASISION	24 mies.	8/258 (3%)	10/258 (4%)	0,80 [0,32; 1,99]	NS	Ś	[80]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia.

Wykres 7.
Ryzyko względne zgonu po 24 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



8.2. Analiza bezpieczeństwa

8.2.1. Przerwanie leczenia

W badaniu S0325 odsetek pacjentów, u których zaprzestano stosowania terapii przypisanej w wyniku randomizacji był istotnie statystycznie mniejszy w grupie dazatynibu niż w grupie imatynibu, przy czym obserwowana różnica wynika z wyższego odsetka pacjentów utraconych z obserwacji. W badaniu

DASISION nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie przerwania leczenia. Kumulacja ilościowa obu badań wykazała mniejsze ryzyko przerwania terapii w grupie dazatynibu (RR = 0,80 [0,64; 0,98]), przy czym obserwowano umiarkowaną heterogeniczność ($I^2 = 54\%$), która wynika najpewniej z dużej utraty pacjentów z obserwacji w grupie imatynibu w badaniu S0325.

W żadnym z badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Metaanaliza obu prac odnośnie tego punktu końcowego również wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (RR = 1,51 [0,96; 2,37]).

W badaniu DASISION nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu braku optymalnej odpowiedzi i/lub braku skuteczności terapii w obu analizowanych okresach obserwacji (Tabela 45).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako średnią. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników.

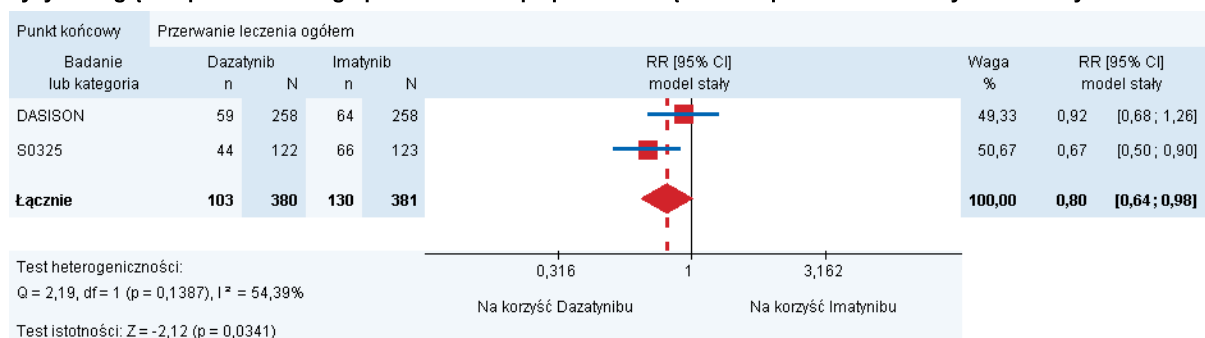
Tabela 45.
Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Dazatynib	Imatynib	RR [95%CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Przerwanie leczenia ogółem							
DASISION	14 mies.	40/258 (16%)	48/258 (19%)	0,83 [0,57; 1,22]	NS	Ś	[64]
DASISION	25 mies.	59/258 (23%)	64/258 (25%)	0,92 [0,68; 1,26]	NS	Ś	[80]
S0325	24 mies.	44/122 (36%)	66/123 (54%)	0,67 [0,50; 0,90]	6 [4; 19]		[83]
Przerwanie leczenia z powodu AE							
DASISION	14 mies.	16/258 (6%)	12/258 (5%)	1,33 [0,64; 2,76]	NS	Ś	[64]
DASISION	25 mies.	23/258 (9%)	13/258 (5%)	1,77 [0,92; 3,42]	NS	Ś	[80]
S0325	24 mies.	19/122 (16%)	15/123 (12%)	1,28 [0,68; 2,40]	NS		[83]
Przerwanie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem							
DASISION	14 mies.	13/258 (5%)	11/258 (4%)	1,18 [0,54; 2,59]	NS	Ś	[64]
DASISION	25 mies.	18/258 (7%)	12/258 (5%)	1,50 [0,74; 3,05]	NS	Ś	[80]
Przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia terapii lub suboptymalnej odpowiedzi							
DASISION	14 mies.	6/258 (2%)	10/258 (4%)	0,60 [0,22; 1,63]	NS	Ś	[64]
DASISION	25 mies.	8/258 (3%)	11/258 (4%)	0,73 [0,30; 1,78]	NS	Ś	[80]

GR – ocena w skali GRADE.; Ś – średnia; wynik istotny statystycznie został pogrubiony.

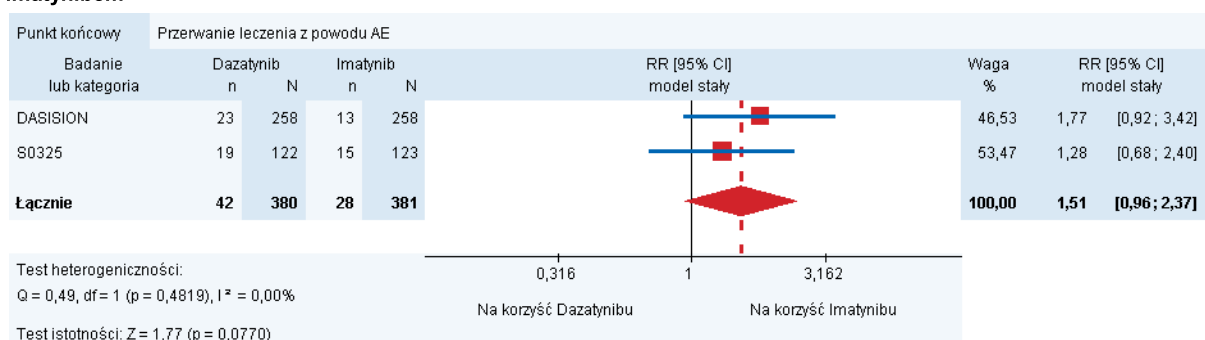
Wykres 8.

Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 9.

Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii z powodu AE po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



8.2.2. Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu od 1 do 4

W jednym z badań (DASISION) w grupie dazatynibu zaobserwowano wyższe niż w ramieniu imatynibu ryzyko wystąpienia anemii (RR = 1,07 [0,999; 1,14]; NNH_{14mies.} = 17 [8; 2840]) oraz trombocytopenii (RR = 1,13 [0,999; 1,28]; NNH_{14mies.} = 12 [6; 507405]), jednak w obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie osiągały poziomu istotności statystycznej. Wyższe ryzyko zdarzeń hematologicznych w grupie dazatynibu raportowano również w drugim badaniu (S0325), przy czym istotną statystycznie różnicę uzyskano tylko w przypadku trombocytopenii (RR = 1,72 [1,28; 2,31]).

Metaanaliza obu badań w modelu stałym wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka trombocytopenii w grupie dazatynibu w porównaniu z imatynibem (RR = 1,25 [1,11; 1,41]; NNH_{12-14mies.} = 7 [4; 15]), jednakże stwierdzono znacznego stopnia heterogeniczność pomiędzy badaniami, która wynika z niskiego odsetka zdarzeń w grupie imatynibu z badania S0325, co z kolei spowodowane może być wysokim odsetkiem pacjentów utraconych z obserwacji. Wobec identyfikacji najbardziej prawdopodobnego źródła heterogeniczności nie przeprowadzono analizy w modelu losowym, lecz za najbardziej miarodajne uznano wyniki badania DASISION. Metaanalizy obu badań odnośnie anemii oraz neutropenii nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednakże również w tym przypadku za bardziej miarodajne należy uznać wyniki badania DASISION.

Dazatynib w porównaniu z imatynibem istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia wysięku opłucnowego, co wykazano w obu badaniach włączonych do analizy (Tabela 47), a także w przeprowadzonej kumulacji ilościowej po 24 miesiącach terapii (RR = 16,28 [4,57; 57,96]) (Wykres 13).

W grupie dazatynibu rzadziej niż w przypadku imatynibu obserwowano:

- obrzęki ogółem (RR = 0,41 [0,27; 0,61]),
- retencję płynów ustrojowych (RR = 0,58 [0,45; 0,75]),
- obrzęk powierzchniowy (RR = 0,30 [0, 20; 0,44]),
- zapalenie mięśni (RR = 0,23 [0,12; 0,44]),
- bóle mięśniowe (RR = 0,36 [0,24; 0,55]),
- wymioty (RR = 0,66 [0,43; 0,996]),
- nudności (RR = 0,48 [0,36; 0,64]).

W badaniu DASISION ryzyko wysypki było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych dazatynibem niż w grupie imatynibu, podczas gdy w badaniu S0325 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Metaanaliza obu badań po 24 miesiącach nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami (Wykres 20), jednakże odnotowano znacznego stopnia heterogeniczność, która może wynikać z ograniczeń metodycznych badania S0325. Wobec powyższego jako bardziej wiarygodne należy traktować wyniki badania DASISION, wskazujące, że dazatynib rzadziej niż imatynib powoduje wysypki (RR = 0,64 [0,42; 0,99]).

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem (tj. stopnia 1–4) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy imatynibem a dazatynibem (Tabela 46 do Tabela 50).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką, średnią lub niską. Przyczyną obniżenia oceny dla niektórych punktów końcowych o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników.

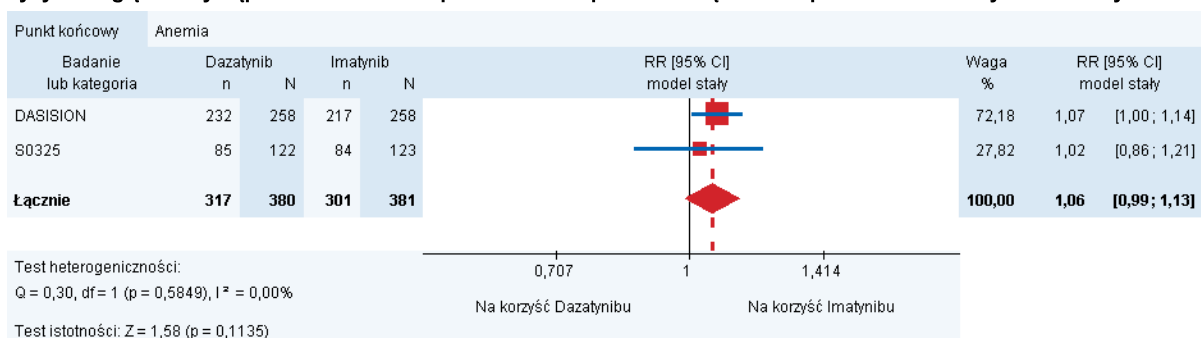
Tabela 46.
Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Anemia							
DASISION	14	232/258 (90%)	217/258 (84%)	1,07 [0,999; 1,14]	17 [8; 2840]	W	[42]
S0325	12	85/122 (70%)	84/123 (68%)	1,02 [0,86; 1,21]	NS		[83]
Trombocytopenia							
DASISION	14	181/258 (70%)	160/258 (62%)	1,13 [0,999; 1,28]	12 [6;>10 ³]	Ś	[42]

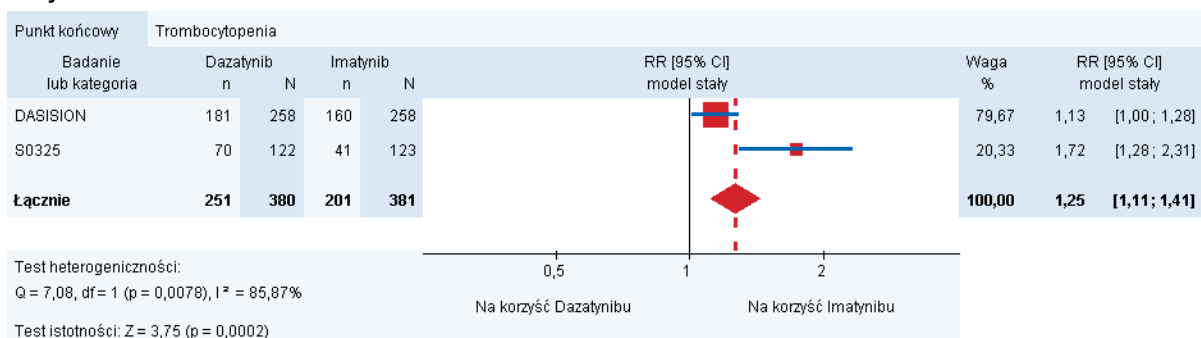
Badanie	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
S0325	12	70/122 (57%)	41/123 (33%)	1,72 [1,28; 2,31]	4 [2; 8]		[83]
Neutropenia							
DASISION	14	168/258 (65%)	150/258 (58%)	1,12 [0,98; 1,28]	NS	W	[42]
S0325	12	45/122 (37%)	46/123 (37%)	0,99 [0,71; 1,37]	NS		[83]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wynik istotny statystycznie został pogrubiony.

Wykres 10.
Ryzyko względne wystąpienia anemii w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 11.
Ryzyko względne wystąpienia trombocytopenii w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 12.
Ryzyko względne wystąpienia neutropenii w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem

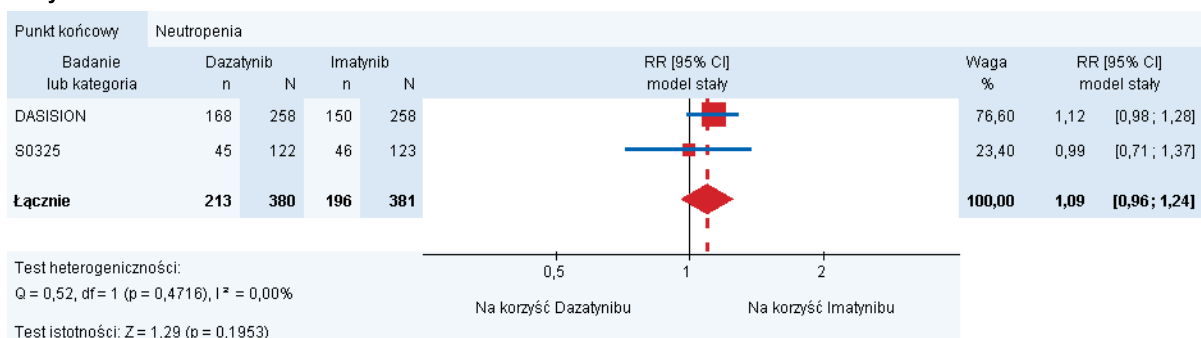


Tabela 47.
Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Retencja płynów							
DASISION	14	49/258 (19%)	108/258 (42%)	0,45 [0,34; 0,61]	5 [4; 7]	W	[64]
DASISION	25	65/258 (25%)	112/258 (43%)	0,58 [0,45; 0,75]	6 [4; 10]		[80]
Wysięk opłucnowy							
DASISION	14	26/258 (10%)	0/258 (0%)	53,00 [3,25; 865,08]	9 [7; 15]	W	[64]
	25	37/258 (14%)	0/258 (0%)	75,00 [4,63; 1214,9]	6 [5; 9] (NNH)		[80]
S0325	12	14/122 (11%)	2/123 (2%)	7,06 [1,64; 30,40]	10 [6; 26] (NNH)		[42, 83]
Wysięk osierdziowy							
DASISION	14	5/258 (2%)	1/258 (<1%)	5,00 [0,59; 42,50]	NS	W	[64]
Obrzęk powierzchniowy							
DASISION	14	23/258 (9%)	93/258 (36%)	0,25 [0,16; 0,38]	4 [3; 5]	W	[64]
	25	28/258 (11%)	93/258 (36%)	0,30 [0,20; 0,44]	4 [4; 6]		[80]
Obrzęk uogólniony							
DASISION	18	8/258 (3%)	18/258 (7%)	0,44 [0,20; 1,004]	26 [14; 862]	Ś	[76]
Obrzęk ogółem							
S0325	12	24/122 (20%)	59/123 (48%)	0,41 [0,27; 0,61]	4 [3; 6]	W	[83]
Obrzęk płuc							
DASISION	18	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	3,00 [0,12; 73,30]	NS	Ś	[76]
Pozostałe obrzęki							
DASISION	14	13/258 (5%)	21/258 (8%)	0,62 [0,32; 1,21]	NS	Ś	[64]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Wykres 13.
Ryzyko względne wystąpienia wysięgu opłucnowego w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem

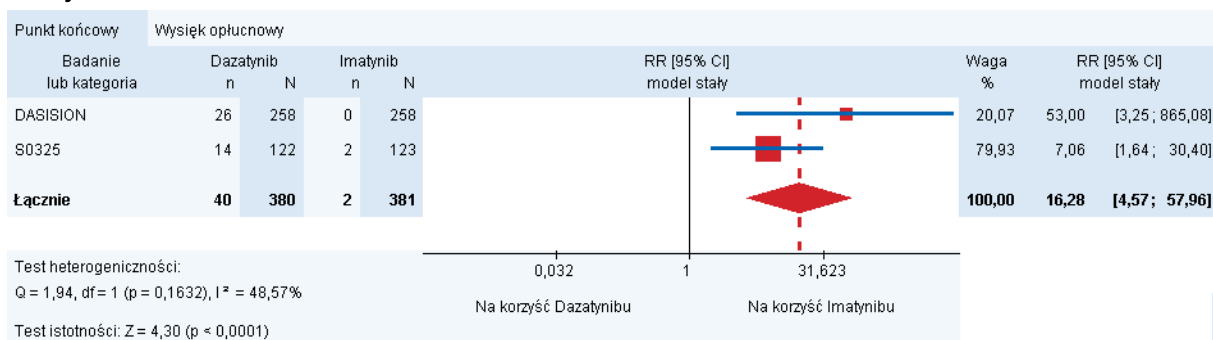
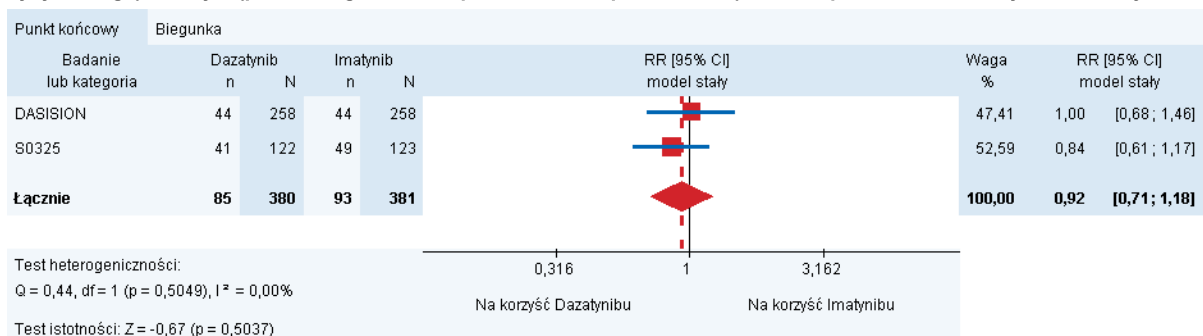


Tabela 48.
Ryzyko względne wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem

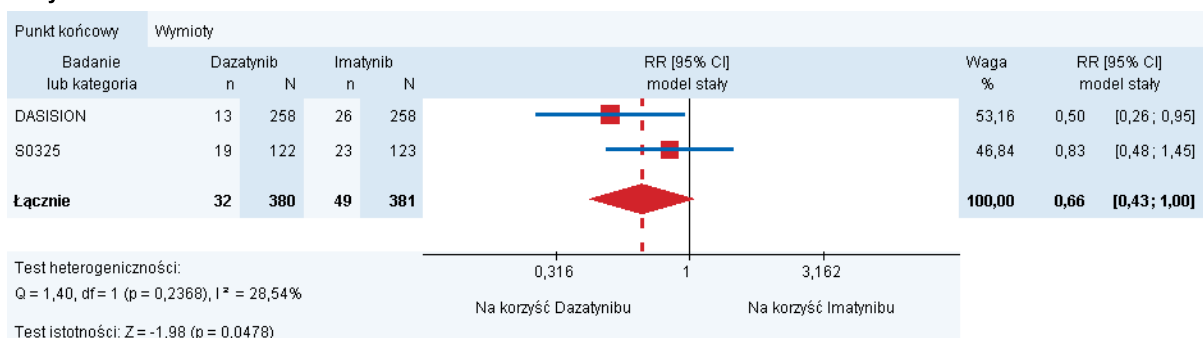
Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Biegunka							
DASISION	14	44/258 (17%)	44/258 (17%)	1,00 [0,68; 1,46]	NS	Ś	[42]
	25	50/258 (19%)	54/258 (21%)	0,93 [0,66; 1,31]	NS		[80]
S0325	12	41/122 (34%)	49/123 (40%)	0,84 [0,61; 1,17]	NS		[42, 83]
Wymioty							
DASISION	14	13/258 (5%)	26/258 (10%)	0,50 [0,26; 0,95]	20 [11; 201]	W	[42]
	25	13/258 (5%)	27/258 (10%)	0,48 [0,25; 0,91]	19 [10; 120]		[80]
S0325	12	19/122 (16%)	23/123 (19%)	0,83 [0,48; 1,45]	NS		[42, 83]
Nudności							
DASISION	14	21/258 (8%)	52/258 (20%)	0,40 [0,25; 0,65]	9 [6; 17]	W	[42]
	25	26/258 (10%)	60/258 (23%)	0,43 [0,28; 0,66]	8 [6; 15]		[80]
S0325	12	32/122 (26%)	59/123 (48%)	0,55 [0,39; 0,78]	5 [3; 11]		[42, 83]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Wykres 14.
Ryzyko względne wystąpienia biegunki w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 15.
Ryzyko względne wystąpienia wymiotów w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 16.
Ryzyko względne wystąpienia nudności w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem

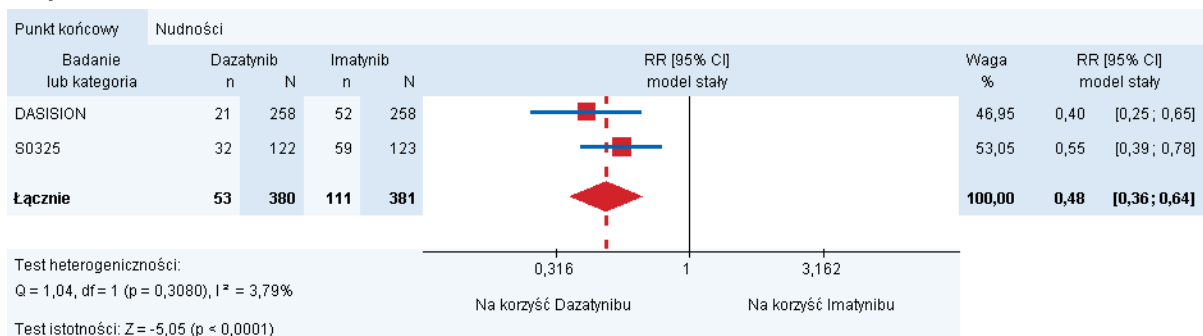


Tabela 49.
Ryzyko względne wystąpienia dolegliwości mięśniowo-szkieletowych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Bóle kostno-mięśniowe							
DASISION	14	(11%)	(14%)	0,78 [0,49; 1,24]	NS	W	[64]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib		Imatynib		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Bóle mięśniowe									
DASISION	14	15/258 (6%)	31/258 (12%)	0,48 [0,27; 0,87]	17 [10; 77]	W			[42]
	25	57/258 (22%)	101/258 (39%)	0,56 [0,43; 0,74]	6 [5; 11]				[80]
S0325	12	12/122 (10%)	44/123 (36%)	0,27 [0,15; 0,49]	4 [3; 7]				[42, 83]
Zapalenie mięśni									
DASISION	14	10/258 (4%)	44/258 (17%)	0,23 [0,12; 0,44]	8 [6; 13]	W			[64]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Wykres 17.
Ryzyko względne wystąpienia bólów mięśniowych w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem

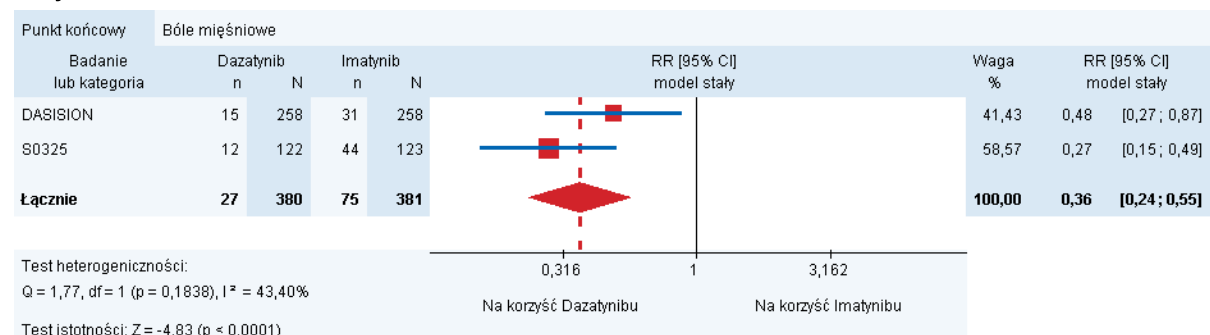


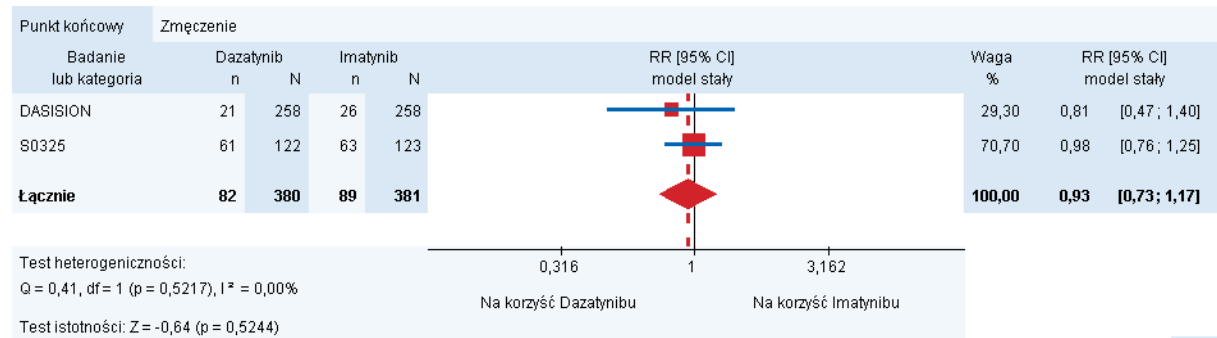
Tabela 50.
Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib		Imatynib		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Zastoinowa niewydolność serca									
DASISION	18	5/258 (2%)	3/258 (1%)	1,67 [0,40; 6,90]	NS	Ś			[76]
Nadciśnienie płucne									
DASISION	25	3/258 (1%)	0/258 (0%)	7,00 [0,36; 134,84]	NS	Ś			[80]
Krwawienia ogółem									
DASISION	14	13/258 (5%)	12/258 (5%)	1,08 [0,50; 2,33]	NS	Ś			[64]
Krwawienia z przewodu pokarmowego									
DASISION	18	5/258 (2%)	1/258 (<1%)	5,00 [0,59; 42,50]	NS	Ś			[42]

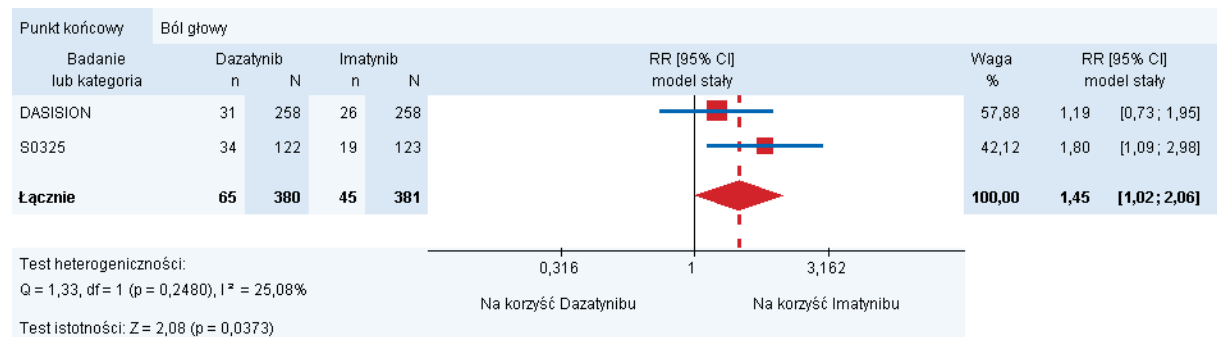
Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Krwawienia do układu nerwowego							
DASISION	18	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,14]	NS	Ś	[76]
Inne krwawienia ^a							
DASISION	18	13/258 (5%)	12/258 (5%)	1,08 [0,50; 2,33]	NS	Ś	[76]
Zmęczenie							
DASISION	14	21/258 (8%)	26/258 (10%)	0,81 [0,47; 1,40]	NS	Ś	[42]
	25	22/258 (9%)	28/258 (11%)	0,79 [0,46; 1,34]	NS		[80]
S0325	12	61/122 (50%)	63/123 (51%)	0,98 [0,76; 1,25]	NS		[42, 83]
Ból głowy							
DASISION	14	31/258 (12%)	26/258 (10%)	1,19 [0,73; 1,95]	NS	W	[42]
	25	33/258 (13%)	28/258 (11%)	1,18 [0,73; 1,89]	NS		[80]
S0325	12	34/122 (28%)	19/123 (15%)	1,80 [1,09; 2,98]	8 [4; 45]		[42, 83]
Wysypka							
DASISION	14 ^b	28/258 (11%)	44/258 (17%)	0,64 [0,41; 0,99]	17 [9; 407]	W	[42]
	25	29/258 (11%)	45/258 (17%)	0,64 [0,42; 0,99]	17 [9; 565]		[80]
S0325	12	40/122 (33%)	34/123 (28%)	1,19 [0,81; 1,74]	NS		[42, 83]
Wydłużenie odcinka QTc							
S0325	12	2/122 (2%)	1/123 (1%)	2,02 [0,19; 21,95]	NS	Ś	[83]
Kardiologiczne działania niepożądane							
DASISION	25	17/258 (7%)	14/258 (5%)	1,21 [0,61; 2,41]	NS	Ś	[80]
Infekcje							
DASISION	25	27/258 (10%)	18/258 (7%)	1,50 [0,85; 2,65]	NS	Ś	[80]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione; a) w tym: krwawienia spojówki, uszu, oka, dziąseł, macicy, pochwy, krwiaki i inne; b) wyniki raportowano w sposób uniemożliwiający dokładne określenie liczby zdarzeń, różnica wynikająca z zaokrągleń mogła spowodować zmianę istotności statystycznej wyniku.

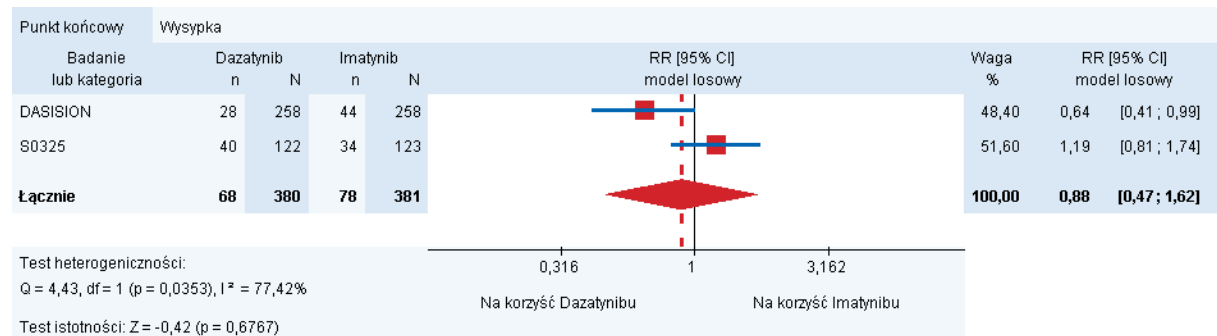
Wykres 18.
Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 19.
Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 20.
Ryzyko względne wystąpienia wysypki w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



8.2.3. Działania niepożądane związane z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu 3. lub 4.

W analizie uwzględniającej wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. po dwóch latach terapii w grupie dazatynibu w porównaniu z imatynibem wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka anemii (RR = 1,64 [1,02; 2,65] NNH = 23 [12; 420]) oraz trombocytopenii (RR = 1,85 [1,29; 2,66]; NNH = 11 CI_{95%}[7; 26]). Odsetek pacjentów doświadczających neutropenii stopniu 3. lub 4. nie różnił się natomiast istotnie statystycznie pomiędzy grupami (RR = 1,16 [0,87; 1,56]) (Tabela 51). Nie

stwierdzono również różnic pomiędzy grupami dla żadnego z pozostałych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. (Tabela 51, Tabela 52).

W trakcie badania odnotowano wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych pod postacią: zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio 2% oraz 1% w grupach dazatynibu oraz imatynibu) oraz wysięku osierdziowego (1% w grupie dazatynibu). Dodatkowo u dwóch pacjentów leczonych dazatynibem oraz jednej osoby przyjmującej imatynib stwierdzono wydłużenie odcinka QTc > 500ms (Tabela 77).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką, średnią lub niską. Przyczyną obniżenia oceny dla niektórych punktów końcowych o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników. W przypadku braku zdarzeń w obu porównywanych grupach ocenę wiarygodności obniżono o 2 punkty.

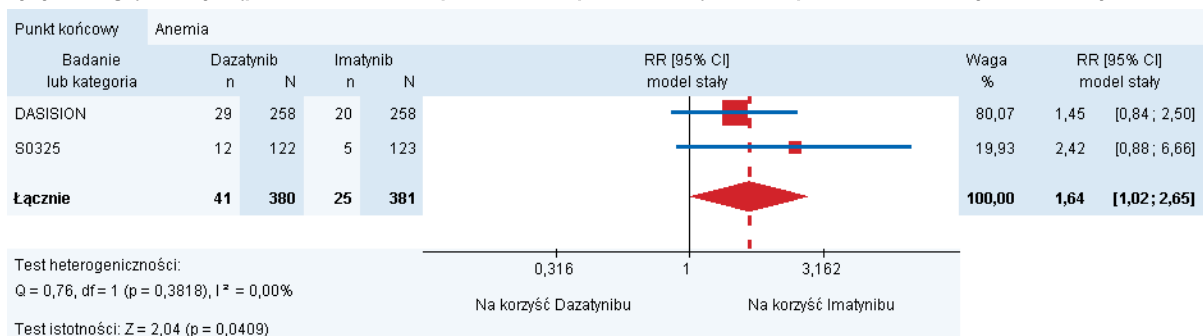
Tabela 51.
Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. dla porównania dazatynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Anemia							
DASISION	14	26/258 (10%)	18/258 (7%)	1,44 [0,81; 2,57]	NS	W	[64]
	25	29/258 (11%)	20/258 (8%)	1,45 [0,84; 2,50]	NS		[80]
S0325	25	12/122 (10%)	5/123 (4%)	2,42 [0,88; 6,66]	NS		[84]
Trombocytopenia							
DASISION	14	49/258 (19%)	26/258 (10%)	1,88 [1,21; 2,94]	11 [6; 34]	W	[64]
	25	50/258 (19%)	29/258 (11%)	1,72 [1,13; 2,63]	12 [6; 50]		[80]
S0325	24	22/122 (18%)	10/123 (8%)	2,22 [1,10; 4,49]	10 [5; 64]		[84]
Neutropenia							
DASISION	14	54/258 (21%)	52/258 (20%)	1,04 [0,74; 1,46]	NS	Ś	[64]
	25	61/258 (24%)	53/258 (21%)	1,15 [0,83; 1,59]	NS		[80]
S0325	24	18/122 (15%)	15/123 (12%)	1,21 [0,64; 2,29]	NS		[84]
Limfopenia							
S0325	24	3/122 (2%)	1/123 (1%)	3,02 [0,32; 28,68]	NS	Ś	[84]
Leukopenia							
S0325	24	3/122 (2%)	3/123 (2%)	1,01 [0,21; 4,90]	NS	Ś	[84]
Gorączka neutropeniczna							

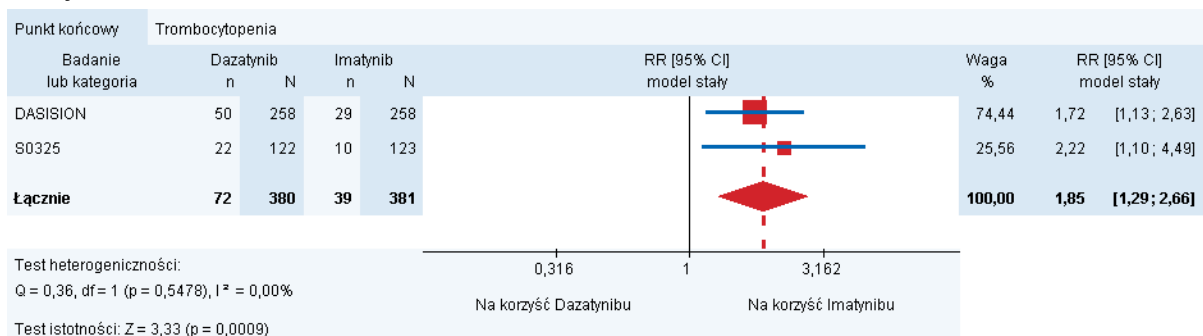
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib		Imatynib		RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
S0325	24	3/122 (2%)	0/123 (0%)	7,06	[0,37; 135,19]	NS	Ś	[84]	

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Wykres 21.
Ryzyko względne wystąpienia anemii w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 22.
Ryzyko względne wystąpienia trombocytopenii w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 23.
Ryzyko względne wystąpienia neutropenii w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem

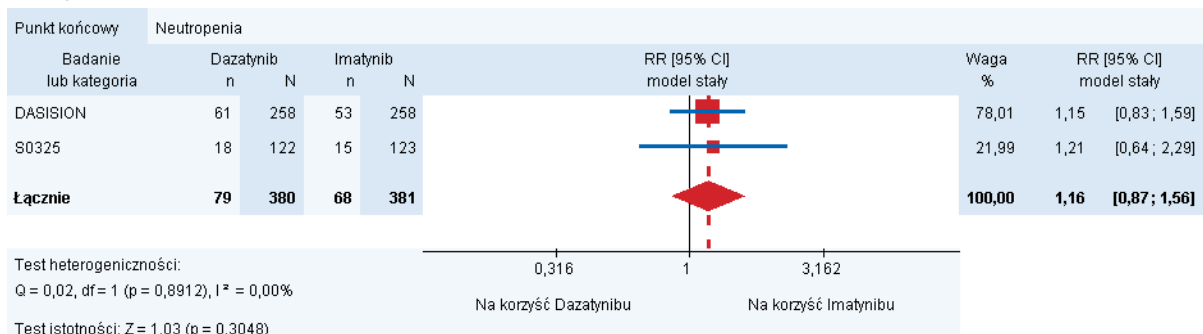


Tabela 52.

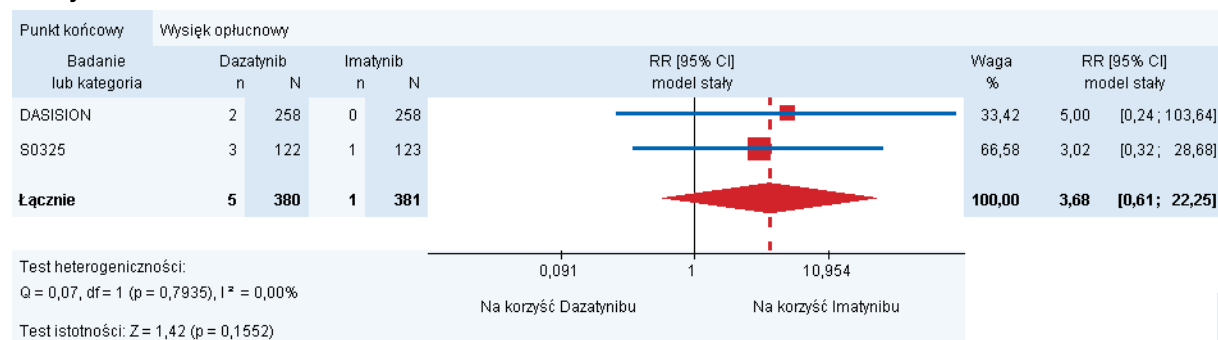
Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu 3. lub 4. dla porównania dazatynibu z imatynibem

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
Retencja płynów							
DASISION	14	3/258 (1%)	3/258 (1%)	1,00 [0,20; 4,91]	NS	Ś	[64]
	25	4/258 (2%)	2/258 (1%)	2,00 [0,37; 10,82]	NS		[80]
Wysięk opłucnowy							
DASISION	14	0/258 (0%)	0/258 (0%)	1,00 [0,02; 50,21]	NS	Ś	[64]
	25	2/258 (1%)	0/258 (0%)	5,00 [0,24; 103,64]	NS		[80]
S0325	24	3/122 (2%)	1/123 (1%)	3,02 [0,32; 28,68]	NS		[84]
Wysięk osierdziowy							
DASISION	18	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	3,00 [0,12; 73,30]	NS	Ś	
S0325	24	3/122 (2%)	0/123 (0%)	7,06 [0,37; 135,19]	NS		[84]
Obrzęk powierzchniowy							
DASISION	14	0/258 (0%)	1/258 (0%)	0,33 [0,01; 8,14]	NS	Ś	[64]
	25	0/258 (0%)	1/258 (0%)	0,33 [0,01; 8,14]	NS		[80]
Obrzęk w obrębie głowy i szyi							
S0325	24	0/122 (0%)	2/123 (2%)	0,20 [0,01; 4,16]	NS	Ś	[84]
Obrzęk kończyny							
S0325	24	1/122 (1%)	1/123 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	NS	Ś	[84]
Obrzęk uogólniony							
DASISION	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	1,00 [0,02; 50,21]	NS	N	[76]
Obrzęk płuc							
DASISION	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	1,00 [0,02; 50,21]	NS	N	[76]
Pozostałe obrzęki							
DASISION	14	3/258 (1%)	1/258 (<1%)	3,00 [0,31; 28,65]	NS	Ś	[64]

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia, N – niska.

Wykres 24.

Ryzyko względne wystąpienia wysięgu opłucnowego w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



8.2.4. Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

W dostępnych publikacjach badań DASISION i S0325 nie przedstawiono danych dotyczących częstości występowania nieprawidłowych oznaczeń biochemicznych. Dostępne dane dotyczyły jedynie wybranych oznaczeń w stopniu 3. lub 4. po około 2 latach terapii.

Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, iż dazatynib w istotny statystycznie sposób zmniejszył ryzyko wystąpienia hipofosfatemii w stopniu 3. lub 4. (RR = 0,28 [0,17; 0,45]) oraz hipokaliemii (RR = 0,18 [0,03; 0,998]). W obu ramionach sporadycznie odnotowywano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (ALT i AST) w stopniu 3. lub 4., jak również podwyższonego poziomu kreatyniny i bilirubiny w surowicy także w stopniu nasilenia 3. lub 4., bez istotnych statystycznie różnic między interwencjami (Tabela 53).

Wiarygodność wyników w skali GRADE oceniono jako wysoką lub średnią. Przyczyną obniżenia oceny dla niektórych punktów końcowych o jeden stopień (z wysokiej na średnią) jest niska precyzja wyników.

Tabela 53.
Ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych w stopniu 3. lub 4. dla porównania dazatynibu z imatynibem

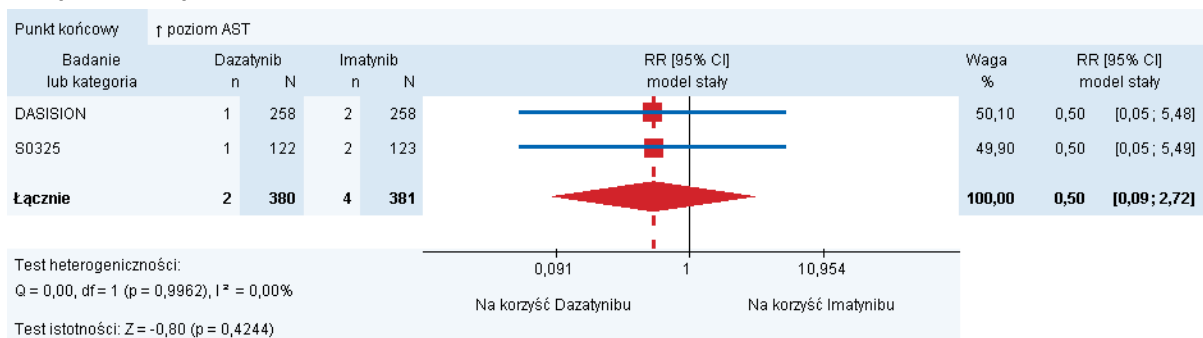
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
↑ AST							
DASISION	25	1/258 (<1%)	2/258 (1%)	0,50 [0,05; 5,48]	NS	Ś	[80]
S0325	24	1/122 (1%)	2/123 (2%)	0,50 [0,05; 5,49]	NS		[84]
↑ ALT							
DASISION	25	1/258 (<1%)	4/258 (2%)	0,25 [0,03; 2,22]	NS	Ś	[80]
S0325	24	1/122 (1%)	3/123 (2%)	0,34 [0,04; 3,19]	NS		[84]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	GR	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
↑ kreatyniny							
DASISION	25	3/258 (1%)	2/258 (1%)	1,50 [0,25; 8,90]	NS	Ś	[80]
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	3,02 [0,12; 73,52]	NS		[84]
↓ fosforu							
DASISION	25	17/258 (7%)	64/258 (25%)	0,27 [0,16; 0,44]	6 [5; 9]	W	[80]
S0325	24	1/122 (1%)	1/123 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	NS		[84]
↑ bilirubiny							
DASISION	18	3/258 (1%)	0/258 (0%)	7,00 [0,36; 134,84]	NS	Ś	[76]
↓ potasu							
DASISION	25	0/258 (0%)	6/258 (2%)	0,08 [0,004; 1,36]	43 [24; 295]	W	[80]
S0325	24	1/122 (1%)	2/123 (2%)	0,50 [0,05; 5,49]	NS		[84]
↓ wapnia							
DASISION	25	8/258 (3%)	5/258 (2%)	1,60 [0,53; 4,83]	NS	Ś	[80]

GR – ocena w skali GRADE: W – wysoka, Ś – średnia.

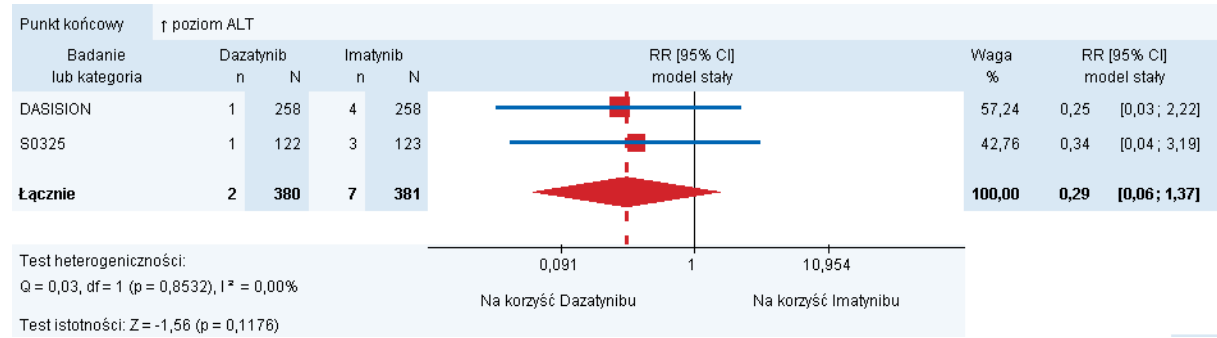
Wykres 25.

Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu AST w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



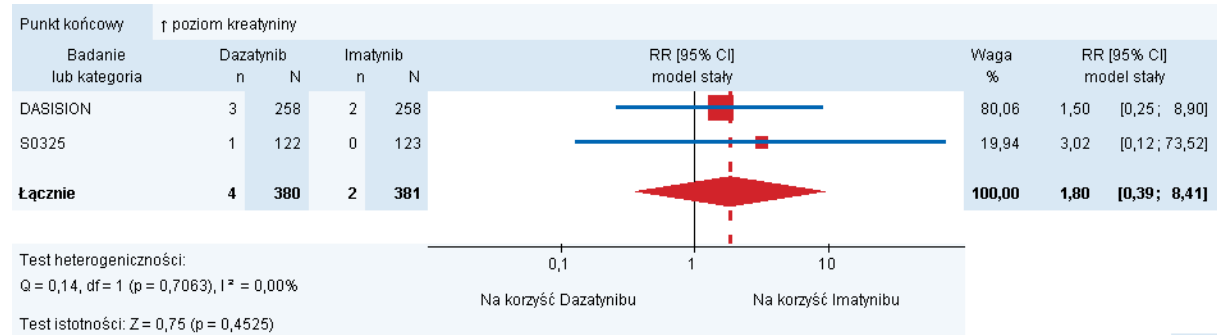
Wykres 26.

Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu ALT w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



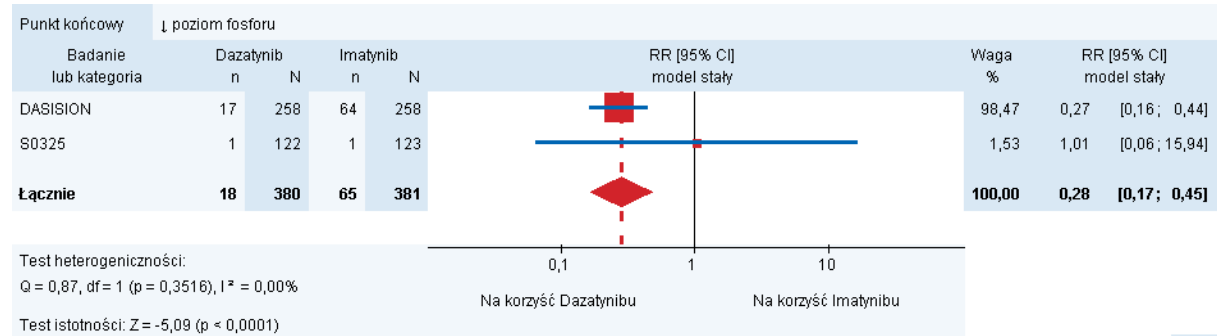
Wykres 27.

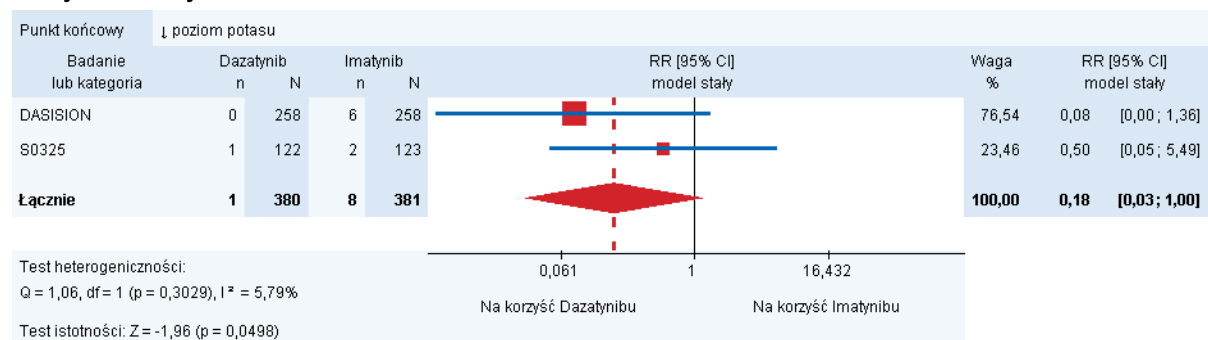
Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 28.

Ryzyko względne wystąpienia obniżonego poziomu fosforu w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem



Wykres 29.**Ryzyko względne wystąpienia obniżonego poziomu potasu w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem****8.3. Podsumowanie**

Analiza kliniczna wykazała, że stosowanie dazatynibu zamiast imatynibu w I linii PBSz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej oraz większej odpowiedzi molekularnej już po 3 miesiącach stosowania leku, a przewaga ta utrzymuje się również w dłuższym horyzoncie czasowym (tj. do 24. miesiąca). Po dwóch latach leczenia dazatynib wykazał również przewagę nad imatynibem w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi molekularnej.

Nie obserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lekami pod względem redukcji ryzyka progresji do faz zaawansowanych, a także pod względem śmiertelności ogólnej oraz śmiertelności związanej z progresją PBSz. Ryzyko zgonu po 14 miesiącach wynosiło 4% w grupie dazatynibu oraz 2% wśród osób leczonych imatynibem, natomiast po 24 miesiącach w obu grupach wynosiło ono po 5% (RR = 1,06 [0,56; 1,98]).

Analiza bezpieczeństwa wykazała różnice pomiędzy dazatynibem oraz imatynibem w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. Dazatynib w porównaniu z imatynibem wydaje się zwiększać ryzyko wystąpienia większości hematologicznych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (stopień 1–4), a także trombocytopenii w stopniu 3–4. Ponadto pacjenci leczeni dazatynibem znamienne częściej doświadczali wysięków opłucnowych, pomimo iż odsetek wszystkich zdarzeń związanych z retencją płynów, w tym również odsetek obrzęków powierzchniowych, był wyższy w grupie imatynibu. Dazatynib rzadziej powodował zapalenie i bóle mięśni, wymioty oraz nudności. W grupie dazatynibu rzadziej diagnozowano hipofosfatemię w stopniu 3–4, a podwyższone poziomy enzymów wątrobowych i kreatyniny występowały sporadycznie. Zarówno w grupie dazatynibu, jak też imatynibu występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe pod postacią zastoinowej niewydolności serca (2% vs 1%) oraz zawału serca prowadzącego do zgonu (1% vs <1%). Wydłużenie odcinka QTc > 500 ms obserwowano u 1% pacjentów leczonych dazatynibem, natomiast nie odnotowano ich w grupie imatynibu.

Podsumowując, dazatynib w I linii leczenia PBSz jest lekiem o udowodnionej skuteczności, wykazującym silniejsze niż imatynib działanie przeciwnowotworowe, oceniane na podstawie parametrów cytogenetycznych i molekularnych. Dotychczas nie udowodniono jednak różnic pomiędzy

lekami w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak progresja do zaawansowanych faz choroby czy przeżycie całkowite.

9. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO NILOTYNIBU Z DAZATYNIBEM

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania klinicznego porównującego w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu z dazatynibem. Odnaleziono natomiast jedno badanie porównujące nilotynib z imatynibem oraz dwie randomizowane próby kliniczne, w których oceniano dazatynib względem imatynibu. Zastosowanie imatynibu jako wspólnego komparatora pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem, wykorzystując metodę Buchera. Z uwagi na charakter i możliwości porównania pośredniego ograniczono się do punktów końcowych, które raportowano zarówno dla nilotynibu, jak również dla dazatynibu. Punkty końcowe raportowane tylko dla jednego z porównań nie były analizowane.

9.1. Ocena homogeniczności badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego

9.1.1. Populacja

Spośród trzech badań włączonych do analizy dwie prace (ENESTnd oraz DASISION) wykazywały szczególne podobieństwa pod względem protokołu oraz charakterystyki populacji wyjściowej. W obu pracach populację stanowili pacjenci dotąd nieleczeni przeciw PBSz (z wyjątkiem anagrelidu i hydroksymocznika). Charakterystyki pacjentów były porównywalne po względem takich aspektów jak: średni wiek, płeć, mediana czasu od rozpoznania choroby. Spośród parametrów hematologicznych pacjenci obu badań mieli bardzo podobne wyjściowe wartości liczby białych ciałek krwi, co również sugeruje podobne obciążenie chorobą w obu pracach. Ze względu na zastosowanie odmiennych skal prognostycznych porównanie rozkładu ryzyka zgonu w populacjach obu badań jest utrudnione. W pracy ENESTnd do oceny ryzyka wśród pacjentów posłużono się skalą Sokala, natomiast w badaniu DASISION wykorzystywano w tym celu skalę Hasforda. W obu badaniach odsetek pacjentów z niskim ryzykiem był porównywalny (37% vs 33%), natomiast w badaniu ENESTnd niższy był odsetek pacjentów z ryzykiem pośrednim (36% vs 47%), a wyższy z ryzykiem wysokim (28% vs 19%). Wydaje się jednak, iż rozbieżności te nie wynikają z różnic w charakterystyce wyjściowej populacji, lecz z zastosowania odmiennych skal. W populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz typowe jest, iż skala Hasforda zawyża odsetek pacjentów ze średnim ryzykiem oraz zaniża odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem w porównaniu ze skalą Sokala. [77, 85, 86]

Populacja trzeciego z badań była porównywalna z populacjami badań ENESTnd oraz DASISION w odniesieniu do mediany wieku pacjentów, rozkładu płci oraz liczby płytek krwi, jednak średni poziom

leukocytów u pacjentów rekrutowanych do badania S0325 różnił się w istotny statystycznie sposób pomiędzy grupami badania i był znacząco niższy od wartości raportowanych w pracach ENESTnd oraz DASISION, przy czym różnica poziomu WBC pomiędzy badaniami może po części wynikać z różnego sposobu raportowania wartości, gdyż w pracach ENESTnd i DASISION liczba białych krwinek raportowana była w postaci mediany, natomiast w badaniu S0325 przedstawiono wartości średnie.

9.1.2. Interwencja oraz komparator

Ocenianą interwencję we włączonych badaniach stanowiły inhibitory kinaz II generacji, nilotynib bądź dazatynib, które porównywano z tym samym komparatorem, czyli imatynibem. W dwóch badaniach (ENESTnd oraz DASISION) mediany dawki imatynibu przyjmowanego przez pacjentów po pierwszej analizie śródkresowej w grupach referencyjnych były identyczne, co sugeruje zbieżność kryteriów przerwania leczenia lub zmiany dawki. Ryzyko przedwczesnego przerywania terapii imatynibem (w grupie kontrolnej) po około 2 latach było nieco wyższe w badaniu ENESTnd niż w badaniu DASISION (33% vs. 24%), co wynika najpewniej z większego odsetka niepowodzeń terapeutycznych w grupie kontrolnej badania ENESTnd w porównaniu z grupą kontrolną pracy DASISION (13% vs 4%). Nie można zatem wykluczyć, że populacja badania ENESTnd była bardziej obciążona niż populacja badania DASISION. Odsetek pacjentów przerywających leczenie w grupach badanych był porównywalny pomiędzy ENESTnd oraz DASISION (26% vs. 23%). W trzecim badaniu nie podano średniej dawki leku przyjmowanej przez pacjentów w trakcie badania, a liczba osób przerywających leczenie była znacznie wyższa niż w pozostałych pracach (33% w grupie badanej oraz 54% w grupie imatynibu).

9.1.3. Sposoby raportowania punktów końcowych

Zarówno w badaniu dla porównania nilotynibu z imatynibem (ENESTnd), jak i w pracach porównujących dazatynib z imatynibem (DASISION, S0325) ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o te same punkty końcowe analizujące remisję cytogenetyczną oraz molekularną, a także przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji do faz zaawansowanych. W przypadku odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej stwierdzono różnice pomiędzy badaniami odnośnie sposobu przeprowadzenia analizy wyników.

W przypadku badań ENESTnd oraz S0325 oceny remisji molekularnej (MMR, CMR⁴, CMR^{4,5}) dokonano w oparciu o liczbę pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w określonych punktach czasowych (analiza typu *at*), natomiast prawdopodobieństwo CCgR obliczono w oparciu o liczbę pacjentów, u których doszło do zdarzenia w dowolnym momencie przed upływem określonego okresu (analiza typu *by*). W badaniu DASISION zarówno remisja cytogenetyczna, jak również molekularna raportowane były na podstawie liczby pacjentów u których doszło do wystąpienia zdarzenia przed upływem określonego czasu (analiza typu *by*). W najnowszych pracach dla nilotynibu opublikowano

również dane dotyczące odpowiedzi molekularnej raportowanej w sposób skumulowany (*by*), które uwzględniono w porównaniu pośrednim.

Dodatkowe źródło różnic pomiędzy badaniami ENESTnd oraz DASISION stanowi częstotliwość badań cytogenetycznych w pierwszym roku leczenia. W przypadku badania DASISION próbki szpiku oceniano po 3., 6., 9. i 12. miesiącu, podczas gdy w badaniu ENESTnd analizę tą wykonywano jedynie po 6. i 12. miesiącu leczenia. Różnica ta może mieć wpływ na wyniki CCgR oceniane w analizie skumulowanej, gdyż protokół badania DASISION zwiększał szansę zaobserwowania odpowiedzi o charakterze przejściowym, a co za tym idzie pomimo, zastosowania tego samego sposobu analizy danych (*by*) nie udało się w pełni wyeliminować różnic pomiędzy badaniami odnośnie raportowania punktów końcowych. Wnioskowanie na podstawie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do CCgR powinno być więc przeprowadzane z należytą ostrożnością. Eliminacja potencjalnego wpływu różnych częstotliwości wizyt pacjentów na wyniki dotyczące skuteczności byłaby możliwa poprzez zastosowanie analizy typu *at*. W opisanym przypadku nie jest to jednak możliwe, gdyż w badaniu DASISION opublikowano jedynie wyniki zgodne z analizą typu *by*. W przypadku odpowiedzi molekularnych ocena punktów końcowych dokonywana była w porównywalnych odstępach czasu w obu badaniach (ENESTnd oraz DASISION), a różnice dotyczyły jedynie okresu pierwszych trzech miesięcy leczenia, w których analizy przeprowadzono 3-krotnie w badaniu ENESTnd (tj. w 1., 2. oraz 3. miesiącu) oraz jednokrotnie w pracy DASISION (tj. w 3. miesiącu). Pozostałe oznaczenia wykonywano w tych samych punktach czasowych. Miara efektu uzyskana dla 12 miesięcy leczenia w badaniu ENESTnd wg obu metod była niemal identyczna, co świadczy o niewielkim wpływie wcześniejszych pomiarów na uzyskany wynik, a zatem można przyjąć, iż definicje MMR, CMR⁴ oraz CMR^{4,5} stosowane w obu badaniach są identyczne. W publikacjach dla badania S0235 nie opisano harmonogramu przeprowadzania badań szpiku kostnego oraz innych analiz niezbędnych do oceny skuteczności.

W badaniu ENESTnd raportowano w sposób szczegółowy zarówno działania niepożądane bez względu na związek z leczeniem, jak również zdarzenia związane z przyjmowanym leczeniem przeciwnowotworowym, natomiast w badaniu DASISION wyłącznie działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem, dlatego też porównanie pośrednie przeprowadzono tylko dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Działania niepożądane w stopniu 3–4 za wyjątkiem zdarzeń hematologicznych z występowały rzadko, przez co wyniki dla poszczególnych punktów końcowych cechowały się bardzo niską precyzją (szerokie przedziały ufności). Ewentualne porównanie pośrednie w takich przypadkach cechowałoby się skrajnie niską precyzją wyniku, którego przydatność dla wnioskowania była znikoma. W związku z tym porównanie pośrednie odnośnie zdarzeń w stopniu 3. lub 4. przeprowadzono tylko dla hematologicznych działań niepożądanych

9.1.4. Metodyka

Dwie prace otrzymały średnią ocenę wiarygodności w skali Jadad (3 pkt. na 5 możliwych) ze względu na brak podwójnego zaślepienia. Uznano jednak, że brak zaślepienia nie jest poważnym ograniczeniem, gdyż ma niewielki wpływ na obiektywne punkty końcowe (odpowiedź cytogenetyczna, molekularna, progresja, przeżycie). Trzecia z prac otrzymała niską ocenę w skali Jadad (2 pkt. na 5 możliwych), ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak podwójnego zaślepienia. Niepełny opis randomizacji w efekcie nie pozwala na stwierdzenie, czy użyta metoda gwarantowała ukrycie kodu randomizacji, co stanowi poważne ograniczenie metodyczne pracy. Ponadto w przypadku badania S0325 istnieje szereg dodatkowych ograniczeń, które mogły wpływać na uzyskane wyniki (duża utrata z obserwacji, niepełne raportowanie wyników).

Tabela 54.
Porównanie populacji i interwencji w grupie referencyjnej (IM) w badaniach ENESTnd i DASISION

Charakterystyka		ENESTnd	DASISION	S0325
Populacja				
Liczebność grupy kontrolnej		283	260	123
Liczebność grupy badanej		282	259	123
Odsetek mężczyzn		56%	63%	60%
Mediana wieku (zakres) [lata]		46 (18; 80)	49 (18; 78)	DAS: 48 (19; 91) IM: 51 (20; 89)
Mediana czasu od rozpoznania do wdrożenia leczenia (zakres) [miesiące]		0,9 (0,03; 6,1)	1 (0,1; 8,0)	bd
Grupa ryzyka według skali Sokala (rokowanie) [% pacjentów]	Niskie	37	bd	bd
	Średnie	36	bd	bd
	Wysokie	28	bd	bd
Grupa ryzyka według skali Hasforda (rokowanie) [% pacjentów]	Niskie	bd	33	36
	Średnie	bd	47	35
	Wysokie	bd	19	30
Liczba PLT x 10 ⁻⁹ /L] mediana (zakres)		375 (66; 2232)	390 (29; 2930)	370 ^c
Liczba WBC x 10 ⁻³ /mm ³] mediana (zakres)		26 (3; 482)	23,5 (1,4; 475,0)	DAS: 8,9 ^{c, d} IM: 5,2 ^{c, d}
Liczba blastów we krwi obwodowej [%]		bd	1,0 (0,0; 11,0)	1,5 ^c
Liczba bazofili we krwi obwodowej [%]		bd	4,0 (0,0; 19,5)	bd

Charakterystyka	ENESTnd	DASISION	S0325
Odsetek pacjentów z wcześniejszą terapią PBSz [%] ^a	1	2	bd
Interwencja			
Mediana dawki Imatynibu (zakres) [mg]	400 (389; 400) ^b	400 (125; 657)	bd
Przedwczesne przerwanie leczenia [%]	NIL: 26 IM: 33	DAS: 23 IM: 24	DAS: 33 IM: 54
Oceniany punkt końcowy			
Większa odpowiedź molekularna (MMR)	<i>typ analizy: at, by (≥12mies.)</i>	<i>typ analizy: by</i>	<i>typ analizy: at</i>
Całkowita odpowiedź molekularna (CMR ⁴ oraz CMR ^{4,5})	<i>czas badania: 1., 2., 3., 6., 9., 12... mies.</i>	<i>czas badania: 3, 6, 9, 12.. mies.</i>	<i>czas badania: bd</i>
Większa odpowiedź cytogenetyczna	<i>typ analizy: by</i> <i>czas badania: 6., 12., 18., 24. mies.</i>	<i>typ analizy: by</i> <i>czas badania: 3., 6., 9., 12., 18., 24. mies.</i>	<i>typ analizy: by</i> <i>czas badania: bd</i>
Progresja AP/BC	✓	✓	-
Zgon ogółem	✓	✓	-
Zgon z powodu PBSz	✓	✓	-
AE stopni 1–4 związane z leczeniem	✓	✓	✓
AE stopni 1–4 bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem	✓	-	-
AE stopni 3–4 związane z leczeniem	✓	✓	✓
AE stopni 3–4 bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem	✓	-	-
Nieprawidłowe oznaczenia biochemiczne stopni 1–4	✓	-	-
Nieprawidłowe oznaczenia biochemiczne stopni 3–4	✓	✓	✓

a) nie dotyczy pacjentów leczonych hydroksymocznikiem lub anagrelidem; b) rozstęp kwartylny; c) średnia; d) istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami.

9.1.5. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim

Podsumowując, badanie DASISION dla dazatynibu wydaje się być najbardziej zbliżone pod względem charakterystyki populacji, jakości metodycznej oraz dawki imatynibu do badania ENESTnd dla nilotynibu. Badania te różnią się odsetkiem chorych przerywających terapię imatynibem po 24 miesiącach oraz częstotliwością oceny parametrów cytogenetycznych, co należy uwzględnić przy

interpretacji wyników porównania pośredniego. Tym niemniej oba badania cechują się stosunkowo dużą homogenicznością, dlatego porównanie pośrednie metodą Buchera, uwzględniające pochodzące z nich dane, wydaje się być uprawnione.

Badanie S0325 różni się od pozostałych prac jakością metodyczną, wyższym ryzykiem błędu systematycznego, w tym niepełnym raportowaniem wyników, dużą utratą pacjentów z obserwacji oraz brakiem informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Ponadto istnieją przesłanki dotyczące różnic populacyjnych pomiędzy badaniem S0325 oraz pozostałymi pracami w odniesieniu do liczby leukocytów we krwi, co mogłoby sugerować mniejszy stopień zaawansowania choroby i wcześniejszą diagnozę choroby u pacjentów z badania S0325. Przemawia za tym również wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, raportowane w grupie imatynibu w badaniu S0325, niż w grupach imatynibu pozostałych badań.

Mając na uwadze opisane zastrzeżenia dotyczące metodyki, populacji oraz sposobu oceny niektórych punktów końcowych uznano, iż w ramach zasadniczej analizy przeprowadzone zostanie jedynie porównanie pośrednie w oparciu o wyniki badań DASISION oraz ENESTnd. W ramach analizy wrażliwości (wyniki zaprezentowano w Aneksie, Rozdz. 18.7) przeprowadzone zostanie również porównanie pośrednie uwzględniające wyniki badania S0325, w którym dane skumulowane z badań DASISION oraz S0325 zostaną porównane z wynikami pracy ENESTnd.

9.2. Wyniki analizy skuteczności

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że zarówno nilotynib, jak również dazatynib zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania większej odpowiedzi molekularnej, całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR⁴ oraz CMR^{4,5}), a także całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach. Dodatkowo nilotynib zwiększa również odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną po 24 i 36 miesiącach, czego nie wykazano dla dazatynibu. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lekami w odniesieniu do powyższych punktów końcowych w żadnym z analizowanych okresów obserwacji. Prawdopodobieństwo zdarzenia w grupach referencyjnych było zbliżone, jednakże z uwagi na niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych w skali GRADE w tym przypadku oceniono jako średnią (Tabela 55).

W badaniach z randomizacją zaobserwowano, że nilotynib istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji do faz zaawansowanych w porównaniu z grupą referencyjną (imatynib), czego nie wykazano, oceniając dazatynib względem imatynibu. Porównanie pośrednie metodą Buchera nie wykazało jednak znamienych statystycznie różnic między nilotynibem a dazatynibem. Tym niemniej, z uwagi na bardzo niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych w skali GRADE w tym przypadku oceniono jako niską (Tabela 55).

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, odsetek zgonów ogółem wyniósł 3% w grupie nilotynibu oraz 6% w grupie chorych leczonych dazatynibem, przy czym w obu przypadkach

porównanie bezpośrednie z imatynibem nie wykazało znamienych statystycznie różnic. Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem również nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem w odniesieniu do zgonów z przyczyn związanych z PBSz. Z uwagi na bardzo niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych dotyczących zgonów ogółem w skali GRADE oceniono jako niską (Tabela 55).

Tabela 55.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla skuteczności

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
MMR skumulowany	12	3,32 [2,34; 4,73]	27%	2,18 [1,51; 3,14]	28%	1,53 [0,92; 2,53]	Ś
	24	3,18 [2,24; 4,51]	44%	2,05 [1,44; 2,91]	46%	1,55 [0,95; 2,55]	Ś
CMR ⁴ skumulowany	24	3,04 [2,10; 4,42]	20%	1,76 [1,16; 2,65]	19%	1,73 [0,996; 3,02]	Ś
CMR ^{4,5} skumulowany	24	3,12 [1,95; 4,97]	10%	2,21 [1,29; 3,81]	8%	1,41 [0,69; 2,88]	Ś
CCgR	6	2,50 [1,77; 3,51]	45%	1,86 [1,28; 2,69]	59%	1,34 [0,81; 2,22]	Ś
CCgR skumulowany	12	2,17 [1,48; 3,18]	65%	1,70 [1,15; 2,50]	66%	1,28 [0,74; 2,20]	Ś
	24	1,97 [1,27; 3,07]	77%	1,42 [0,94; 2,14]	74%	1,39 [0,76; 2,56]	Ś
Progresja AP/BB	14	0,18 [0,04; 0,80]	4%	0,55 [0,18; 1,66]	3%	0,32 [0,05; 2,10]	N
	24	0,16 [0,04; 0,73]	4%	0,59 [0,25; 1,37]	6%	0,27 [0,05; 1,54]	N
Zgony ogółem	14	0,75 [0,17; 3,38]	1%	1,69 [0,61; 4,73]	2%	0,44 [0,07; 2,74]	N
	24	0,82 [0,33; 2,00]	4%	1,15 [0,55; 2,41]	5%	0,71 [0,22; 2,26]	N
Zgony z powodu PBSz	24	0,35 [0,12; 0,98]	4%	0,79 [0,31; 2,04]	4%	0,44 [0,11; 1,78]	N

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia, N – niska.

9.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

9.3.1. Przerwanie leczenia

W badaniach z randomizacją w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym nilotynib i dazatynib nie różniły się istotnie statystycznie od imatynibu pod względem ryzyka przerwania leczenia ogółem, ryzyka przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jak również z powodu niepowodzenia leczenia i/lub uzyskania odpowiedzi suboptymalnej. W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem a dazatynibem, jednakże

z uwagi na niską precyzję wyniku oraz pośredni charakter dowodów naukowych ich siłę oceniono jako niską w skali GRADE (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla przedwczesnego przerwania terapii

Przyczyna przerwania leczenia	Okres obserwacji [mies.] ^a	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Przerwanie leczenia ogółem	14	0,74 [0,48; 1,13]	21%	0,80 [0,51; 1,27]	19%	0,92 [0,49; 1,73]	N
AE	14	0,60 [0,30; 1,23]	7%	1,36 [0,63; 2,93]	5%	0,44 [0,16; 1,27]	N
	25	0,79 [0,45; 1,38]	11%	1,84 [0,91; 3,73]	5%	0,43 [0,18; 1,05]	N
AE związane z leczeniem	25	0,81 [0,45; 1,44]	10%	1,54 [0,72; 3,26]	5%	0,53 [0,20; 1,36]	N
Niepowodzenie terapii lub odpowiedź suboptymalna	14	0,61 [0,27; 1,38]	6%	0,59 [0,21; 1,65]	4%	1,04 [0,28; 3,84]	N
	25	0,64 [0,37; 1,10]	13%	0,72 [0,28; 1,82]	4%	0,89 [0,30; 2,60]	N

GR – ocena w skali GRADE: N – niska; a) mediana.

9.3.2. Działania niepożądane

Porównanie pośrednie możliwe było tylko w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych, tzn. tych, dla których dostępne były dane dla obu leków.

W badaniach RCT wykazano, że odsetek pacjentów z **hematologicznymi działaniami niepożądanymi** w grupie nilotynibu był niższy, a w grupie dazatynibu wyższy niż w ramieniu otrzymującym imatynib. Porównanie pośrednie wykazało, że szansa wystąpienia anemii, trombocytopenii oraz neutropenii w grupie nilotynibu jest niższa niż dla dazatynibu. Wyniki dla trombocytopenii i neutropenii w skali GRADE uzyskały ocenę średnią ze względu na pośredni charakter dowodów naukowych, a dla anemii ocenę obniżono dodatkowo także ze względu na różnice w ryzyku w grupach referencyjnych (Tabela 57).

Wysięk opłucnowy odnotowano u 1 pacjenta w grupie nilotynibu (<1%) oraz u 26 pacjentów (10%) w grupie dazatynibu. Dla porównania – zdarzenie nie wystąpiło u żadnego pacjenta stosującego imatynib ani w badaniu ENESTnd, ani w badaniu DASISION. Wynik porównania pośredniego dla parametru OR wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami, co jednak wiąże się z bardzo niską precyzją wyniku dla nilotynibu, spowodowaną niskim odsetkiem pacjentów doświadczających tych zdarzeń zarówno w grupie nilotynibu, jak i imatynibu. Z uwagi na bardzo niską częstość zdarzeń w grupie nilotynibu właściwsze wydaje się zatem wnioskowanie o różnicach pomiędzy nilotynibem a dazatynibem na podstawie parametru bezwzględnego, który wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko wysięku w grupie nilotynibu (RD = -0,12 [-0,16; -0,08]). Również porównanie bez dostosowania wskazuje na znaczne różnice w odsetkach zdarzeń pomiędzy

nilotynibem a dazatynibem (<1% vs 10%). W pełni uzasadnione jest zatem stwierdzenie, że dazatynib częściej niż nilotynib prowadzi do wystąpienia wysięku opłucnowego. Z uwagi na pośredni charakter dowodów naukowych, wiarygodność wyniku oceniono jako średnią w skali GRADE.

Odsetek pacjentów doświadczających **bólów mięśni** był porównywalny w grupach nilotynibu oraz imatynibu, natomiast dazatynib w istotny statystycznie sposób redukował szansę wystąpienia zdarzenia względem imatynibu. Porównanie pośrednie wykazało, iż po 24 miesiącach w grupie dazatynibu istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczało bólów mięśniowych niż w grupie nilotynibu.

W badaniach RCT wykazano niższe ryzyko **biegunki** w grupie nilotynibu niż w ramieniu imatynibu, natomiast zbliżone w grupach dazatynibu i imatynibu. Porównanie pośrednie wskazuje, że szansa wystąpienia biegunki w grupie nilotynibu jest istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie dazatynibu, a wiarygodność uzyskanego wyniku oceniono w skali GRADE jako średnią z uwagi na pośredni charakter dowodów.

Dolegliwości skórne pod postacią **wysypki** znamienne statystycznie częściej odnotowywano w grupie nilotynibu niż w grupie imatynibu, podczas gdy w ramieniu dazatynibu zdarzenia te występowały rzadziej niż w ramieniu imatynibu. Porównanie pośrednie wykazało przewagę dazatynibu nad nilotynibem odnośnie występowania wysypki.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4 w porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nilotynibem a dazatynibem, aczkolwiek w porównaniach bezpośrednich względem imatynibu wyniki nie zawsze były spójne (np. bóle głowy częściej występowały w grupie nilotynibu, podczas gdy dla dazatynibu nie wykazano różnic względem imatynibu).

Siłę dowodów naukowych dla wyników porównania pośredniego odnośnie biegunek, wysypki oraz wysięku opłucnowego oceniono jako średnią, natomiast dla pozostałych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych jako niską, ze względu na małą precyzję wyniku oraz pośredni charakter dowodów (Tabela 57).

Nie stwierdzono ponadto istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem w odniesieniu do działań niepożądanych w stopniu 3–4, z wyjątkiem neutropenii, którą istotnie statystycznie rzadziej diagnozowano w grupie nilotynibu (OR = 0,42 [0,23, 0,78]), a wynik ten otrzymał ocenę średnią w skali GRADE ze względu na pośredni charakter dowodów naukowych. Wyniki dla pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3–4 uzyskały w skali GRADE ocenę niską ze względu na pośredni charakter dowodów oraz niską precyzję wyniku (Tabela 58).

Tabela 57.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.] ^a	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Anemia	14	0,68 [0,48; 0,95]	47%	1,69 [0,997; 2,85]	84%	0,40 [0,22; 0,75]	N
Trombocyto-penia	14	0,72 [0,52; 1,01]	56%	1,44 [0,998; 2,08]	62%	0,50 [0,31; 0,83]	Ś
Neutropenia	14	0,36 [0,26; 0,51]	68%	1,34 [0,94; 1,92]	58%	0,27 [0,16; 0,44]	Ś
Wysięk opłucnowy	14	3,02 [0,12; 74,49]	0%	71,58 [4,36; 1176,47]	0%	0,04 [0,00; 2,97] ^b	Ś
Biegunka	14	0,31 [0,19; 0,53]	21%	1,00 [0,63; 1,58]	17%	0,31 [0,16; 0,63]	Ś
	25	0,24 [0,15; 0,40]	26%	0,91 [0,59; 1,40]	21%	0,27 [0,14; 0,52]	Ś
Wymioty	14	0,29 [0,15; 0,56]	14%	0,47 [0,24; 0,94]	10%	0,62 [0,24; 1,60]	N
	25	0,22 [0,12; 0,42]	18%	0,45 [0,23; 0,90]	10%	0,50 [0,19; 1,26]	N
Zmęczenie	14	1,41 [0,79; 2,52]	8%	0,79 [0,43; 1,44]	10%	1,79 [0,78; 4,12]	Ń
	25	1,08 [0,63; 1,87]	10%	0,77 [0,43; 1,38]	11%	0,80 [0,37; 1,74]	N
Bóle mięśniowe	14	0,96 [0,55; 1,68]	10%	0,45 [0,24; 0,86]	12%	2,13 [0,91; 4,99]	Ń
	25	0,86 [0,50; 1,48]	11%	0,44 [0,30; 0,65]	39%	1,95 [1,001; 3,81]	N
Nudności	14	0,29 [0,19; 0,46]	31%	0,35 [0,20; 0,60]	20%	0,83 [0,41; 1,68]	Ń
	25	0,32 [0,21; 0,48]	34%	0,37 [0,22; 0,61]	23%	0,86 [0,45; 1,64]	N
Ból głowy	14	1,82 [1,05; 3,13]	8%	1,22 [0,70; 2,12]	10%	1,49 [0,69; 3,24]	Ń
	25	1,66 [0,97; 2,82]	9%	1,20 [0,70; 2,06]	11%	1,38 [0,65; 2,93]	N
Wysypka	14	3,45 [2,21; 5,40]	11%	0,59 [0,36; 0,99]	17%	5,83 [2,96; 11,49]	Ś
	25	3,17 [2,06; 4,89]	13%	0,60 [0,36; 0,991]	17%	5,30 [2,73; 10,27]	Ś

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia, N – niska; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione; a) mediana; b) wyniki dla parametru RD wskazują na znamiennej statystycznie przewagę nilotynibu (RD = -0,12 [-0,16; -0,08]).

Tabela 58.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Anemia	12	0,63 [0,27; 1,49]	5%	1,49 [0,80; 2,80]	7%	0,42 [0,15; 1,22]	N
	24	0,71 [0,31; 1,62]	5%	1,51 [0,83; 1,74]	8%	0,47 [0,19; 1,16]	N
Trombocyto-penia	12	1,19 [0,67; 2,11]	9%	2,09 [1,26; 3,49]	10%	0,57 [0,26; 1,23]	N
	24	1,24 [0,70; 2,18]	9%	1,90 [1,16; 3,11]	11%	0,65 [0,31; 1,38]	N

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Neutropenia	12	0,54 [0,34, 0,86]	20%	1,05 [0,68, 1,61]	20%	0,51 [0,27, 0,96]	Ś
	24	0,50 [0,32, 0,80]	21%	1,20 [0,79; 1,82]	21%	0,42 [0,23, 0,78]	Ś

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia, N – niska; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

9.3.3. Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Dane dotyczące nieprawidłowych wartości parametrów biochemicznych u pacjentów leczonych dazatynibem w badaniu DASISION dostępne są tylko dla zdarzeń w stopniu 3. lub 4., dlatego porównanie pośrednie zostało wykonane tylko dla tych właśnie zdarzeń.

W badaniach z randomizacją nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem a imatynibem, jak również pomiędzy dazatynibem a imatynibem odnośnie ryzyka wystąpienia podwyższonej aktywności ALT i AST w stopniu 3. lub 4. W porównaniu pośrednim nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem a dazatynibem, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że w grupie nilotynibu numerycznie odsetek pacjentów z podwyższonym AST i ALT po 25-miesięcznej medianie okresu obserwacji był wyższy niż w grupie leczonej dazatynibem (AST: 1% vs <1%; ALT: 4% vs <1%).

Ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii w stopniu 3. lub 4. było wyższe w grupie nilotynibu niż w grupie imatynibu, podczas gdy nie wykazano różnic pomiędzy dazatynibem a imatynibem. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między nilotynibem a dazatynibem.

W porównaniach bezpośrednich wykazano niższe ryzyko hipofosfatemii w grupie dazatynibu niż w grupie imatynibu oraz brak różnic pomiędzy nilotynibem i imatynibem. W porównaniu pośrednim wykazano, że szansa wystąpienia hipofosfatemii w stopniu 3. lub 4. była istotnie statystycznie wyższa dla nilotynibu niż dla dazatynibu, aczkolwiek ze względu na duże różnice w ryzyku w grupach referencyjnych (imatynib) uzyskany wynik jest obarczony znaczną niepewnością.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem (jak również pomiędzy każdym z tych leków a imatynibem) w odniesieniu do prawdopodobieństwa przekroczenia poziomu kreatyniny, jak również wystąpienia niedoborów potasu i wapnia.

Ocena wiarygodności uzyskanych wyników wg skali GRADE została obniżona we wszystkich przypadkach ze względu na pośredni charakter dowodów oraz dodatkowo za niską precyzję wyniku (AST, ALT, hiperbilirubinemia) lub różnice w ryzyku zdarzenia w grupie kontrolnej (hipofosfatemia) (Tabela 59).

Tabela 59.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla zaburzeń biochemicznych w stopniu 3. lub 4.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
↑ poziomu bilirubiny	18	10,37 [1,32, 81,58]	0%	7,08 [0,36, 137,80]	0%	1,46 [0,04, 54,38]	N
↓ poziomu fosforu	14	0,60 [0,30, 1,23]	8%	0,16 [0,08, 0,32]	21%	3,96 [1,46, 10,74]	N
↑ poziomu ALT	18	1,60 [0,61, 4,19]	3%	0,33 [0,03, 3,20]	1%	4,84 [0,41, 56,96]	N
	24	1,75 [0,68; 4,52]	3%	0,25 [0,03; 2,23]	2%	7,09 [0,65, 77,73]	N
↑ poziomu AST	18	1,34 [0,30, 6,06]	1%	0,33 [0,03, 3,20]	1%	4,06 [0,27, 61,90]	N
	24	1,34 [0,30; 6,06]	1%	0,50 [0,04; 5,53]	1%	2,70 [0,16; 46,10]	N
↑ poziomu kreatyniny	18	0,33 [0,01, 8,22]	<1%	0,33 [0,03, 3,20]	1%	1,01 [0,02, 51,17]	N
↓ poziomu potasu	18	0,33 [0,03, 3,21]	<1%	0,08 [0,00, 1,34]	2%	4,42 [0,11, 173,15]	N
↓ poziomu wapnia	18	3,02 [0,12, 74,49]	<1%	1,62 [0,52, 5,02]	2%	1,87 [0,06, 55,84]	N

GR – ocena w skali GRADE: N – niska; wynik istotny statystycznie został pogrubiony.

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z wytycznymi AOTM poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez EMA, FDA, MHRA oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) (Tabela 60).

10.1.1. Nilotynib

W serwisie internetowym EMA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących stosowania nilotynibu. Informacje związane z bezpieczeństwem terapii zamieszczono w ramach ChPL. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu Tasigna związane są z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku, wydłużenia odstępu QT, nagłego zgonu. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. Takie czynniki jak rodzaj przyjmowanego pokarmu, czynności wątroby lub przebyte wycięcie żołądka mogą mieć wpływ na biodostępność leku. Produktu nie należy stosować u chorych z nietolerancją laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. W przypadku zwiększenia aktywności lipaz w surowicy należy przerwać leczenie w celu wykluczenia zapalenia trzustki. [59]

FDA – MedWatch nie podaje żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania nilotynibu. Znalezione informacje dotyczą jedynie treści ulotki leku (Rozdział 4.1). W 2009 roku ulotkę uzupełniono o zalecenie zmniejszenia dawki leku u pacjentów z uszkodzeniem wątroby oraz o możliwe interakcje z innymi lekami, m.in. przeciwwskazanie stosowania nilotynibu razem z preparatami powodującymi wydłużenie odstępu QT w EKG. [87] W 2010 roku uzupełniono informacje o dodatkowe możliwe interakcje lekowe, m.in.: możliwość zmniejszenia biodostępności preparatu przy równoczesnym stosowaniu z lekami powodującymi wzrost pH w żołądku oraz możliwość zwiększenia ekspozycji na midazolam u pacjentów stosujących go równocześnie z nilotynibem. [88] W 2011 roku ulotkę uzupełniono o informacje dotyczące możliwości wystąpienia nagłego zgonu, zespołu rozpadu guza oraz miażdżycy zarostowej tętnic. [89]

MHRA w 2008 umieściło nilotynib na liście leków objętych intensywną obserwacją, gdzie jest wyszczególniony do tej pory (stan na 16 stycznia 2012 roku). [90–92]

Na stronach URPL nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania nilotynibu.

10.1.2. Dazatynib

Od czasu rejestracji EMA nie wydała żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania dazatynibu. Jedyne informacje związane z bezpieczeństwem terapii zamieszczono w ramach ChPL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu Sprycel związane są z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku kostnego, krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego, retencji płynów, wydłużenia odcinka QT oraz występowania innych zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, takich jak zastoinowa niewydolność serca / zaburzenia czynności serca, zawał serca zakończony zgonem. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. Produktu nie należy stosować u chorych z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy. [63]

Przeszukując bazę FDA – MedWatch znaleziono informację o uzupełnieniu ulotki leku w lipcu 2010 roku o dodatkowe informacje, obejmujące konieczność dostosowania dawki leku w zależności od występujących działań niepożądanych. [93] W październiku 2010 roku ulotkę uzupełniono o możliwe wystąpienie działań sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących preparat Sprycel, w tym kardiomiopatii, zastoinowej niewydolności serca, dysfunkcji rozkurczowej, zawału serca i dysfunkcji lewej komory. FDA zaleca monitorowanie i odpowiednie leczenie pacjentów przyjmujących dazatynib z oznakami dysfunkcji serca. [93]

Począwszy od 2007 roku, dazatynib znajduje się na liście leków objętych intensywną obserwacją przez MHRA. [90, 94] Odnaleziono również szereg produktów ziołowych, w przypadku których stosowanie wspólnie z dazatynibem jest przeciwwskazane. Lista produktów ziołowych jest zgodna z listą dotyczącą imatynibu. [95–101] Na stronie MHRA odnaleziono również list wystosowany w 2011 roku przez firmę Bristol-Myers Squibb w porozumieniu z EMA, dotyczący ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia nadciśnienia płucnego u chorych leczonych preparatem Sprycel. [102]

W dniu 3 sierpnia 2011 roku na stronie URPL zamieszczono bezpośredni komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Podczas przeglądu bazy danych producenta leku Sprycel w okresie od czerwca 2006 do grudnia 2010 u osób leczonych ocenianym produktem leczniczym stwierdzono łącznie 51 przypadki TNP, z których 12 zdiagnozowano jako przedwłośniczkowe TNP. Po odstawieniu dazatynibu doszło do poprawy parametrów hemodynamicznych i klinicznych u części pacjentów. [103] W opublikowanym dokumencie u osób leczonych dazatynibem zaleca się postępowanie zgodne z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi diagnozowania i postępowania z pacjentami, u których występują objawy wskazujące na TNP. [103]

10.1.3. Imatynib

Nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących stosowania imatynibu na stronach internetowych EMA. Jedyne informacje związane z bezpieczeństwem terapii zamieszczono w ramach ChPL. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące preparatu Glivec związane są z możliwością wystąpienia: niedoczynności tarczycy u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, uszkodzenia wątroby,

zahamowania czynności szpiku, wystąpienia znacznego zatrzymania płynów (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz z chorobą serca w wywiadzie). Takie czynniki jak funkcjonowanie wątroby i nerek mogą mieć wpływ na biodostępność leku. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć ponadto możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. [62] Dodatkowo Europejskie Stowarzyszenie ds. Medycyny Onkologicznej (ESMO) zwraca uwagę na kardiotoxycywność imatynibu wykazaną w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* oraz zaleca przeprowadzenie ponownych badań kardiologicznych lub przerwanie terapii u pacjentów, u których wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca uległa zmniejszeniu o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej lub uległa obniżeniu w trakcie leczenia przeciwnowotworowego poniżej 50%. [104]

Przeszukując bazę FDA – MedWatch znaleziono list firmy Novartis i alert wydany przez FDA z 2006 roku, stwierdzający możliwość wystąpienia zastoinowej niewydolności serca oraz niewydolności lewokomorowej u pacjentów przyjmujących preparat Glivec. [105, 106] W bazie MedWatch odnaleziono również doniesienia o działaniach niepożądanych zmienionych i zaakceptowanych w ulotce informacyjnej przez FDA. W 2008 roku do ulotki dodano informacje o możliwym działaniu hepatotoksycznym produktu u pacjentów będących w trakcie chemioterapii, a także o możliwości wystąpienia krwotoku u pacjentów z GIST leczonych imatynibem oraz niedoczynności tarczycy u chorych po tyroidektomii, leczonych lewotyroksyną w trakcie terapii imatynibem. [107] W 2010 roku do ulotki została dołączona informacja o możliwości zahamowania wzrostu w przypadku stosowania leku u dzieci. W roku 2011 w ulotce zawarto informację o zarejestrowanych przypadkach wystąpienia zespołu rozpadu guza, łącznie z przypadkami śmiertelnymi, w trakcie stosowania preparatu Glivec. [108]

Imatynib został wpisany w 2006 roku na listę leków objętych intensywną obserwacją przez Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) i dalej jest na niej wyszczególniony. [90, 92, 109] Na stronie MHRA odnaleziono również tożsamy z wyszukany na stronach FDA list z 2006 roku, wystosowany przez firmę Novartis. [110] Na stronie MHRA znajduje się też szereg dokumentów traktujących o produktach ziołowych, których nie należy stosować w przypadku przyjmowania imatynibu. [95–101]

Na stronach URPL nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania imatynibu.

Tabela 60.
Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania nilotynibu, dazatynibu oraz imatynibu wydane przez EMA, FDA i MHRA

Ostrzeżenia	Nilotynib	Dazatynib	Imatynib
Hematologiczne działania niepożądane			
Zahamowanie czynności szpiku	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(EMA)
Sercowo-naczyniowe działania niepożądane			
Zastoinowa niewydolność serca		✓(EMA, FDA)	✓(FDA)

Ostrzeżenia	Nilotynib	Dazatynib	Imatynib
Niewydolność lewokomorowa		✓(FDA)	✓(FDA)
Inne zaburzenia czynności serca		✓(EMA, FDA)	
Zawał serca, w tym zakończony zgonem		✓(EMA)	
Nagły zgon	✓(EMA, FDA)		
Wydłużenie odcinka QT	✓(EMA)	✓(EMA)	
Miażdżycza zrostowa tętnic	✓(FDA)		
Krwawienia, w tym z przewodu pokarmowego i do OUN		✓(EMA)	
Retencja płynów			
Retencja płynów		✓(EMA)	✓(EMA)
Nadciśnienie płucne		✓(EMA, MHRA, URPL)	
Pozostałe działania niepożądane			
Niedoczynność tarczycy u pacjentów po tyreoidektomii			✓(EMA)
Uszkodzenie wątroby			✓(EMA, FDA)
Zespół rozpadu guza	✓(EMA, FDA)		✓(EMA, FDA)
Zahamowanie wzrostu u dzieci			✓(FDA)
Interakcje z produktami ziołowymi		✓(MHRA)	✓(MHRA)
Zalecane monitorowanie			
Aktywność lipazy w surowicy	✓(EMA)		
Stężenie bilirubiny i aminotransferaz wątrobowych	✓(EMA)		✓(EMA)
Dysfunkcja serca		✓(FDA)	✓(EMA)

11. ANALIZA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono dwa opracowania wtórne, w których dokonano porównania skuteczności dostępnych inhibitorów kinazy tyrozynowej:

- Mealing 2010 [111, 112],
- Signorovitch 2011 [113].

W pracy Mealing 2010 na podstawie przeszukania systematycznego zidentyfikowano 19 badań RCT oceniających skuteczność inhibitorów kinaz BCR-ABL, jak również innych leków stosowanych historycznie w leczeniu I linii PBSz, w tym IFN oraz hydroksymocznika. Trzy randomizowane próby kliniczne zostały włączone do porównania pośredniego inhibitorów kinaz BCR-ABL metodą bayesowską – *Mixed Treatment Comparison* (MTC) z użyciem modelu stałego. W jednym z włączonych badań porównywano skuteczność nilotynibu z imatynibem (ENESTnd) [41], w drugim dazatynibu z imatynibem (DASISION) [42], natomiast w trzecim badaniu dokonano porównania różnych dawek imatynibu (Baccarani 2009). [114] Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich trzech próbach oceniono na tym samym poziomie. W porównaniu pośrednim wykazano, iż zarówno nilotynib, jak i dazatynib są bardziej skuteczne od imatynibu w indukcji odpowiedzi cytogenetycznej po 6. i 12. miesiącu leczenia oraz odpowiedzi molekularnej MMR w 12. miesiącu leczenia w porównaniu z imatynibem. Porównanie pośrednie dazatynibu z nilotynibem nie wykazało istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do szansy uzyskania CCgR po 12 miesiącach (OR = 0,96 [0,52; 1,86]). Szczegółowa analiza wiarygodności przeglądu Mealing 2010 wykazała szereg ograniczeń metodycznych, do których należy brak informacji na temat zastosowanej strategii, przeszukanych baz oraz terminu przeszukania systematycznego. W opisywanej analizie nie uwzględniono badania S0325. Kryteria włączenia badań nie zostały przy tym opisane w sposób wyczerpujący, przez co weryfikacja poprawności wyszukiwania nie jest możliwa. Ponadto autorzy przeglądu nie uwzględnili różnic pomiędzy badaniami w definicji ocenianych punktów końcowych, włączając do tego samego porównania odpowiedź ocenianą w danym punkcie czasowym (analiza typu *at vs by*) oraz odpowiedź skumulowaną. W związku z tym uzyskane w analizie wyniki obarczone są niepewnością.

Celem pracy Signorovitch 2011 było porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem, jednak nie zostało ono poprzedzone przeszukaniem systematycznym w celu identyfikacji dowodów naukowych. Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w oparciu o dane surowe z badania ENESTnd oraz opublikowane, zagregowane wyniki badania DASISION. W tym celu przeprowadzono dostosowanie populacji z badania ENESTnd w taki sposób, by jej charakterystyka wyjściowa była identyczna z charakterystyką wyjściową populacji DASISION. Dane poszczególnych pacjentów leczonych nilotynibem zostały dopasowane do odpowiednich danych pacjentów leczonych dazatynibem pod względem takich cech charakterystyki wyjściowej, jak wiek, płeć, wynik w skali ECOG oraz wartości parametrów hematologicznych. Analiza porównawcza wykazała, że odsetek pacjentów uzyskujących

MMR po 12 miesiącach leczenia był wyższy dla nilotynibu niż dla dazatynibu (56,8% vs. 45,9%; $p = 0,014$). Nilotynib zwiększał także prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w porównaniu z dazatynibem (99,5% vs. 97,3%, $p = 0,046$). Zastosowana metoda porównania pośredniego polegająca na dostosowaniu charakterystyk wyjściowych, nie została jak dotąd powszechnie uznana, a jej użycie w przypadku porównania nilotynibu z dazatynibem wiąże się z licznymi ograniczeniami. Ze względu na różnice dotyczące oceny charakterystyki wyjściowej analitycy nie mieli możliwości uwzględnienia wszystkich cech w przeprowadzonym dopasowaniu obu populacji. Dotyczy to zwłaszcza wyjściowego rokowania, które w badaniu DASISION było oceniane na podstawie skali Sokala, natomiast badanie ENESTnd używało do tego celu skali Hasforda.

12. WNIOSKI

W badaniach z randomizacją wykazano, że w I linii leczenia PBSz zarówno nilotynib, jak i dazatynib są skuteczniejsze niż standardowa terapia (imatynib) pod względem odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą i większą odpowiedź molekularną, jak również całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Nilotynib w porównaniu z imatynibem zmniejsza także ryzyko wystąpienia progresji choroby do faz zaawansowanych oraz ryzyko zgonu z powodu PBSz, czego nie wykazano w przypadku dazatynibu. Dotychczas nie stwierdzono natomiast, aby stosowanie nilotynibu lub dazatynibu zamiast imatynibu związane było z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego.

Porównanie pośrednie metodą Buchera nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do żadnego z ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności (MMR, CCgR, progresja), aczkolwiek jego wyniki obarczone są dużą niepewnością, z uwagi na niską precyzję oraz pośredni charakter dowodów naukowych (ocena niska w skali GRADE).

Stosowanie nilotynibu rzadziej niż leczenie imatynibem związane było z występowaniem anemii, trombocytopenii, neutropenii (w tym również w stopniu 3. lub 4.), obrzęków obwodowych, obrzęków oraz nudności i wymiotów, natomiast w grupie nilotynibu częściej odnotowywano dolegliwości skórne, bóle głowy oraz łysienie. Dazatynib częściej niż imatynib prowadził do wystąpienia większości hematologicznych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (stopień 1–4) oraz trombocytopenii w stopniu 3. lub 4. Ponadto pacjenci leczeni dazatynibem znamienne statystycznie częściej doświadczali wysięków opłucnowych, pomimo iż odsetek wszystkich zdarzeń związanych z retencją płynów był wyższy w grupie imatynibu. Dazatynib z kolei zmniejszał ryzyko wystąpienia zapalenia i bólów mięśni, nudności oraz wymiotów.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało istotną statystycznie przewagę nilotynibu nad dazatynibem pod względem występowania anemii, trombocytopenii, neutropenii (w tym również w stopniu 3–4), wysięku opłucnowego oraz biegunek, natomiast dazatynib rzadziej niż nilotynib powodował wysypki.

W grupie nilotynibu częściej niż u pacjentów leczonych imatynibem stwierdzano nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, w tym w szczególności: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i lipazy, wzrost poziomu bilirubiny, hipofosfatemia oraz podwyższona glikemia. Bezpośrednie porównanie dazatynibu z imatynibem pod względem parametrów laboratoryjnych sugeruje porównywalny wpływ obu interwencji, aczkolwiek dostępne były wyłącznie dane dotyczące zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Porównanie pośrednie pomiędzy nilotynibem a dazatynibem odnośnie nieprawidłowych oznaczeń biochemicznych w 3. lub 4. stopniu wykazało różnice na korzyść dazatynibu odnośnie występowania

hipofosfatemii, podczas gdy w odniesieniu do pozostałych zdarzeń uzyskano nieistotne statystycznie różnice.

Instytucje odpowiedzialne za monitorowanie bezpieczeństwa (EMA, FDA, MHRA) wskazują, że stosowanie dazatynibu lub imatynibu może być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń kardiologicznych jak zastoinowa niewydolność serca czy niewydolność lewokomorowa. Dazatynib ponadto może przyczyniać się do wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej, zawału serca, nadciśnienie płucnego oraz krwawień, w tym również z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku nilotynibu wskazano na możliwość wydłużenia odcinka QT w EKG oraz na konieczność monitorowania czynności wątroby oraz trzustki.

Podsumowując, nilotynib w I linii PBSz jest lekiem o udowodnionej skuteczności, wykazującym silniejsze niż imatynib i porównywalne z dazatynibem działanie przeciwnowotworowe w odniesieniu do parametrów cytogenetycznych i molekularnych. Nilotynib w porównaniu z imatynibem zmniejsza również ryzyko progresji do faz zaawansowanych oraz zgonów związanych z PBSz, czego nie wykazano w przypadku dazatynibu. W odniesieniu do większości działań niepożądanych nilotynib cechuje się ponadto korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż imatynib (zdarzenia hematologiczne, biegunki, wymioty, nudności, retencja płynów) oraz dazatynib (zdarzenia hematologiczne, wysięk opłucnowy, biegunki), ale częściej niż pozostałe dwa inhibitory kinazy tyrozynowej powoduje dolegliwości skórne oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych.

13. DYSKUSJA

Niniejsza analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa nilotynibu w I linii terapii PBSz w porównaniu z imatynibem oraz dazatynibem. Imatynib jest obecnie standardem postępowania w tej jednostce chorobowej, natomiast dazatynib, podobnie jak nilotynib, jest lekiem o potwierdzonej, wyższej skuteczności od imatynibu, niedawno zarejestrowanym do stosowania w I linii leczenia PBSz. Pozostałe opcje zarejestrowane do stosowania w PBSz nie stanowią alternatywy terapeutycznej dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, gdyż ich skuteczność jest niższa od imatynibu (hydroksymocznik, busulfan, interferon alfa).

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTM. [2] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe towarzystw zajmujących się problematyką hematologiczną. Pozwoliło to na identyfikację trzech dostępnych badań z randomizacją dla ocenianego problemu klinicznego, z których w jednym porównywano NIL z IM, natomiast w dwóch pozostałych DAS z IM. W dwóch pracach (ENESTnd oraz DASISION) wyniki śródkresowe w formie pełnotekstowej publikacji raportowano po co najmniej 12 oraz 24 miesiącach leczenia (mediana 14 mies. i 25 mies.). [41, 42, 73, 80] Ponadto dla nilotynibu na stronach towarzystw naukowych publikujących doniesienia konferencyjne (ASH) dostępne są również dane w nieco dłuższym horyzoncie czasowym (po 36 miesiącach leczenia). [74, 115] Dla jednego z badań (S0325) wyniki zostały opublikowane w formie doniesień konferencyjnych po co najmniej 12 miesiącach oraz w postaci raportu z badania po 24 miesiącach leczenia. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również jedno małe badanie zaprojektowane do porównania dazatynibu z imatynibem odnośnie odsetka komórek Ph+ we frakcjach komórek CD34+CD38- oraz CD34+CD38+ po 6 miesiącach. [67] Z uwagi na niewielką liczebność próby (46 pacjentów) oraz formę publikacji (abstrakt) praca ta nie została włączona do niniejszej analizy, natomiast jej krótką charakterystykę przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.8). Ze względu na brak długookresowych badań obserwacyjnych oceniających nilotynib i dazatynib w I linii PBSz, dokonano również przeszukania stron agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA) w celu odnalezienia alertów dotyczących bezpieczeństwa ocenianych terapii.

Wiarygodność dwóch badań rejestracyjnych (ENESTnd dla nilotynibu oraz DASISION dla dazatynibu) oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W obu zastosowano prawidłową metodę randomizacji, zapewniającą ukrycie kodu randomizacji, ocenę wyników przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, podano również informacje o pacjentach utraconych z obserwacji, których odsetek był niewielki (<1%) i znacznie niższy niż różnica pomiędzy grupami w odsetku pacjentów uzyskujących pierwszorzędowy punkt końcowy. Ograniczeniem metodycznym włączonych badań jest brak zaślepienia, należy jednak zauważyć, że jego utrzymanie byłoby utrudnione z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, nilotynib i dazatynib różnią się od imatynibu profilem działań niepożądanych,

co mogłoby stanowić przesłankę do identyfikacji rodzaju terapii nawet przy podwójnym zaślepieniu. Po drugie, badania te mają trwać wiele lat, natomiast zgodnie z protokołem zaplanowane zostały częstkowe analizy wyników w różnych punktach czasowych (w badaniu ENESTnd po 18 i 24 miesiącach), co dodatkowo niesie ze sobą ryzyko złamania zaślepienia. Istotny jest również fakt, że większość ocenianych punktów końcowych ma charakter obiektywny i w ich przypadku brak zaślepienia w niewielkim stopniu wpływa na ewentualne przeszacowanie wyniku. Biorąc pod uwagę potencjalne trudności z utrzymaniem zaślepienia, obiektywny charakter ocenianych punktów końcowych oraz spełnienie pozostałych kryteriów wiarygodności, wydaje się, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego spowodowanego brakiem zaślepienia w badaniach ENESTnd i DASISION jest niewielkie. Wobec powyższego dla wyników pochodzących z tych badań nie obniżano oceny w skali GRADE w obszarze określającym jakość metodyczną dowodów naukowych.

Trzecie spośród włączonych badań (S0325) zostało zaprojektowane i sponsorowane przez niezależną grupę badaczy Southwest Oncology Group, jednakże przeprowadzona krytyczna ocena wykazała liczne ograniczenia (oprócz braku zaślepienia), które mogły stanowić źródło potencjalnych błędów. W dostępnych publikacjach nie przedstawiono opisu metody randomizacji ani informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Ponadto stwierdzono stosunkowo dużą liczbę pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie, w dodatku znacznie wyższą w grupie imatynibu niż w grupie dazatynibu (36% vs 54%), skutkiem czego analiza odpowiedzi cytogenetycznej wykonana została jedynie w oparciu o dane około połowy populacji wyjściowej, natomiast w przypadku odpowiedzi molekularnej badacze uzyskali wyniki jedynie od około 2/3 pacjentów. Znaczna niekompletność danych odnośnie kluczowych punktów końcowych mogła mieć wpływ na uzyskane wyniki, a także na zaburzenie przeprowadzonego wcześniej procesu randomizacji. Innym potencjalnym źródłem błędu w badaniu S0325 jest selektywne raportowanie punktów końcowych dla dłuższych okresów obserwacji. W sytuacji, gdy analiza przeżycia oraz szczegółowa analiza bezpieczeństwa przedstawione zostały dla co najmniej 24-miesięcznego okresu obserwacji, dane dla skuteczności nie wykraczały poza 12-miesięczny horyzont czasowy. Wobec istotnych ograniczeń badania S0325, jako kluczowe dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu uwzględniano wyniki badania DASISION. Przedstawiono również dostępne dane z badania S0325, które pomimo zastrzeżeń metodycznych generalnie są spójne z wynikami badania DASISION.

Niniejsza analiza oparta jest na niewielkiej liczbie prób klinicznych (jedno badanie dla nilotynibu oraz dwie prace dla dazatynibu), co również może być uważane za pewne ograniczenie i źródło niepewności uzyskanych wyników. Należy jednak zauważyć, iż zapadalność na PBSz jest stosunkowo niska (choroba ultra-rzadka) i oscyluje wokół 1/100 tys./rok. [4, 17, 18] Oznacza to, że do każdego z badań (ENESTnd, DASISION, S0325) włączono taką liczbę pacjentów, która odpowiada wszystkim nowo zdiagnozowanym przypadkom w ciągu roku w populacji liczącej kilkadziesiąt milionów ludzi. Można więc oczekiwać, iż oceniane próby są reprezentatywne dla ogółu chorych z PBSz, a także wystarczające do oceny skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii w porównaniu z imatynibem.

Badania ENESTnd, DASISION oraz S0325 zaprojektowano do określenia różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do takich parametrów jak odpowiedź molekularna czy odpowiedź cytogenetyczna, wykazując, że zarówno nilotynib, jak również dazatynib w porównaniu z imatynibem zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania wymienionych odpowiedzi. Pomimo stosunkowo krótkiego okresu obserwacji dostępnych badań, w dwóch z nich (ENESTnd i DASISION) przedstawiono dane na temat przeżycia całkowitego oraz progresji choroby do faz zaawansowanych (AP/BP). Progresja choroby, obok przeżycia całkowitego, jest istotnym dla pacjenta efektem zdrowotnym, gdyż jej wystąpienie znacząco pogarsza rokowanie chorego. [116] Przejście z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej związane jest z tak znaczącym pogorszeniem prognozowanego przeżycia całkowitego, a wyniki leczenia farmakologicznego są na tyle niezadawalające, że większość wytycznych zaleca w takiej sytuacji wykonanie allogenicznego przeszczepu szpiku, pomimo że jest to procedura obciążona wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań mogących nawet prowadzić do zgonu. [3, 9, 35, 36] .Odsetki 5-letniego przeżycia po transplantacji w fazach zaawansowanych są rzędu zaledwie 30% u chorych w fazie przyspieszonej oraz około 30% u osób w fazie kryzy blastycznej. [117] Ponadto opcja przeszczepu allogenicznego jest dostępna tylko dla młodszych chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy posiadają zgodnego dawcę. Dla znaczącej większości chorych jedyną opcją terapeutyczną również w fazach zaawansowanych pozostaje więc leczenie farmakologiczne, którego wyników nie można uznać za satysfakcjonujące. Nawet przy zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej roczne przeżycie w fazie przyspieszonej oszacowano na 83%, a w kryzie blastycznej waha się od 30 do 48% (w zależności od typu przełomu blastycznego), tak więc progresja do bardziej zaawansowanych faz choroby związana jest ze zdecydowanym pogorszeniem rokowania i realnym zwiększeniem ryzyka zgonu już w pierwszym roku po jej wystąpieniu. [65]

Pomimo że progresja do AP/BP nie była głównym punktem końcowym badania ENESTnd, zaobserwowano przewagę nilotynibu nad imatynibem, polegającą na ponad 5-krotnym zmniejszeniu ryzyka, które dla imatynibu wynosiło 4%, natomiast dla nilotynibu niespełna 1% po 14 miesiącach (mediana). Różnicę pomiędzy lekami należy uznać za istotną klinicznie. Wartość NNT jest wprawdzie umiarkowanie wysoka (NNT = 32), a przedział ufności szeroki (od 18 do 139), jednakże w tym przypadku przy ocenie siły interwencji należy mieć na względzie, że u chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej progresja jest zdarzeniem stosunkowo rzadkim, a zastosowanie nilotynibu zamiast imatynibu pozwala zredukować jej ryzyko z około 4% do niespełna 1%. Różnica pomiędzy interwencjami, którą odnotowano po 14 miesiącach, utrzymywała się również w kolejnych analizowanych punktach czasowych, czyli po 24 i 36 miesiącach. Za istotną klinicznie korzyścią ze stosowania nilotynibu przemawia również szczegółowa analiza przyczyn zgonów po 3-letnim okresie obserwacji, wskazująca, iż nilotynib w istotny sposób redukuje ryzyko zgonu związanego z PBSz.

W analogicznym okresie czasu w badaniu DASISION nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dazatynibem a imatynibem odnośnie ryzyka progresji do faz zaawansowanych. W porównaniu pośrednim przez wspólną grupę referencyjną nie uzyskano wprawdzie istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem a dazatynibem odnośnie progresji, jednak może to wynikać

z ograniczeń metodycznych porównania pośredniego, jak również ze zbyt małej precyzji wyników (żadne z tych badań nie było bowiem zaplanowane do oceny ryzyka progresji).

W żadnym z badań włączonych do analizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami odnośnie przeżycia całkowitego. Również porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem nie wykazało przewagi żadnej z interwencji odnośnie ryzyka zgonów ogółem. W badaniu ENESTnd odsetek przeżyć całkowitych w grupie nilotynibu był wyższy niż w grupie imatynibu po 24 miesiącach (97,4% vs 96,3%), jak również po 36 miesiącach (95,1 vs. 94,0), aczkolwiek w żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Z kolei dla porównania dazatynibu z imatynibem po 24 miesiącach odsetek całkowitych przeżyć w grupie dazatynibu był nieznacznie niższy niż w grupie imatynibu zarówno w badaniu DASISION (96,0% vs 97,9%), jak również w pracy S0325 (97% vs 98%). Powyższe dane sugerują niewielką przewagę nilotynibu nad pozostałymi dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, aczkolwiek nie są wystarczające do jednoznacznego wnioskowania. Należy to tłumaczyć tym, że rokowanie odnośnie przeżycia u nowo zdiagnozowanych chorych z PBSz leczonych imatynibem jest stosunkowo dobre, a co za tym idzie wykazanie różnic w śmiertelności wymaga przeprowadzenia długotrwałych badań klinicznych na dużej liczbie chorych. Tymczasem wobec silnych dowodów wskazujących na związek pomiędzy uzyskaniem odpowiedzi cytogenetycznej a wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz zmniejszeniem ryzyka progresji do AP/BP [1], projektowanie długotrwałych badań z randomizacją ukierunkowanych na ocenę przeżycia całkowitego mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej. Z tego względu badania w PBSz projektowane są w ten sposób, że chorzy, którzy nie uzyskują zadawalającej odpowiedzi na leczenie jednym lekiem, otrzymują lek stosowany w drugim ramieniu lub są wyłączani z badania by móc odnieść korzyść z innej terapii. Taka sytuacja miała miejsce np. w badaniu IRIS, porównującym imatynib z IFN, gdzie stosunkowo dużo pacjentów z grupy IFN nie uzyskało odpowiedzi na leczenie, po czym w ramach terapii ratunkowej otrzymało imatynib. [118] Skutkiem tego, w analizie ITT nie wykazano różnic między interwencjami odnośnie przeżycia całkowitego. Dopiero późniejsze porównanie z historyczną grupą kontrolną, leczoną IFN w ramach badania CML91, wykazało, że ryzyko zgonu u chorych leczonych imatynibem było znamienne statystycznie niższe niż w grupie leczonej IFN. [11] Protokół badania ENESTnd, w przeciwieństwie do pracy IRIS, nie pozwalał na przejście pacjentów do innych ramion badania. W zamian pacjenci z suboptymalną odpowiedzią na leczenie imatynibem mogli otrzymywać zwiększoną dawkę imatynibu (800 mg na dobę) lub zakończyć swój udział w pracy ENESTnd i rozpocząć przyjmowanie nilotynibu w ramach osobnego badania oceniającego pacjentów kontynuujących leczenie (*extension study*). Chorzy leczeni w ramionach nilotynibu, w razie odpowiedzi suboptymalnej kończyli swój udział w badaniu ENESTnd i rozpoczęli leczenie w ramach osobnego badania oceniającego kontynuację leczenia. W ramach kolejnego badania (*extension study*) pacjenci z ramienia nilotynibu 300 mg bid mogli otrzymywać nilotynib w dawce 400 mg bid, natomiast osoby z grupy nilotynibu 400 mg bid mogły rozpocząć leczenie za pomocą imatynibu 800 mg raz na dobę.[73]

W opublikowanym ostatnio porównaniu pośrednim pomiędzy nilotynibem oraz dazatynibem wykorzystano surowe dane z badania ENESTnd w celu dopasowania charakterystyki populacji

otrzymującej nilotynib do populacji leczonej dazatynibem w ramach badania DASISION. Porównanie pośrednie po przeprowadzeniu dopasowania wykazało istotną statystycznie przewagę nilotynibu nad dazatynibem odnośnie przeżycia całkowitego. Wynik tego porównania stanowi kolejną, poza rezultatami badań *head-to-head*, przesłankę skuteczności nilotynibu w odniesieniu do wydłużenia przeżycia pacjentów z PBSz, aczkolwiek wspomniana praca obarczona jest ograniczeniem wynikającym z pośredniego charakteru dowodów, a także faktem, że autorzy dysponowali danymi niezagregowanymi wyłącznie z badania ENESTnd, natomiast dla dazatynibu użyto danych zagregowanych z badania DASISION. [113]

Z uwagi na brak badań z bezpośrednim porównaniem nilotynibu z dazatynibem przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem, w którym wykazano przewagę nilotynibu nad dazatynibem odnośnie profilu bezpieczeństwa oraz brak różnic pod względem szansy uzyskania odpowiedzi molekularnej i cytogenetycznej, a także progresji i zgonu. Uzyskane wyniki odnośnie odpowiedzi cytogenetycznej mogą być jednak przeszacowane na korzyść dazatynibu, gdyż porównanie przeprowadzono dla parametrów skumulowanych (*by*), uwzględniających zarówno odpowiedzi trwałe, jak również przemijające. W pierwszych 12 miesiącach terapii ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu DASISION prowadzona była 4-krotnie (tj. w 3., 6. 9. i 12 miesiącu), podczas gdy w badaniu ENESTnd tylko 2-krotnie (tj. po 6 i 12 miesiącach). W tej sytuacji prawdopodobieństwo odnotowania odpowiedzi przejściowych było wyższe w badaniu DASISION. Ograniczenie to można by pokonać dysponując danymi dotyczącymi odsetka pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w danym punkcie czasowym, tj. np. w 12. miesiącu (*at*). Niestety dane tego typu dostępne były tylko dla nilotynibu, podczas gdy dla dazatynibu nie zostały one dotychczas opublikowane, co można traktować jako swoisty błąd systematyczny, wynikający z niepełnego raportowania danych (*reporting bias*). Wyniki porównania pośredniego odnośnie MMR również nie wskazują na istotne różnice pomiędzy nilotynibem a dazatynibem. W obu badaniach ocena odpowiedzi molekularnej dokonywana była w podobnych punktach czasowych, a różnica między nimi dotyczyła jedynie pierwszych trzech miesięcy. W badaniu ENESTnd analizę PCR wykonywano 6-krotnie w ciągu 12 miesięcy (tj. w 1., 2., 3., 6., 9. i 12. miesiącu), natomiast w badaniu DASISION 4-krotnie (tj. w 3., 6., 9. i 12. miesiącu). Teoretycznie różnica ta może sugerować, że wyniki porównania pośredniego dla MMR (analizowane metodą skumulowaną) są przeszacowane na korzyść nilotynibu, jednakże wyniki badania ENESTnd dla porównania nilotynibu z imatynibem dla MMR po 12 miesiącach w analizie typu *by* (RR = 1,98 [1,53; 2,55]) są prawie identyczne z wynikami w analizie typu *at* (RR = 2,05 [1,64; 2,55]), a to oznacza, że odpowiedzi przejściowe w badaniu ENESTnd były sporadyczne i nie miały znaczenia dla uzyskanych wyników. W tej sytuacji z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że większa częstotliwość pomiarów w badaniu ENESTnd niż w badaniu DASISION nie miała znaczenia dla uzyskanych wyników porównania pośredniego.

Wyniki badania ENESTnd wskazują, że nilotynib jest lekiem o dużym potencjale przeciwnowotworowym w PBSz. Nie są jednak wystarczające do wydania jednoznacznej i absolutnie pewnej oceny wpływu nilotynibu na przeżycie ogólne, głównie ze względu na krótki horyzont czasowy oraz niskie ryzyko zdarzeń (progresji, zgonu) w badanej populacji. Z drugiej jednak strony dane

z badania IRIS wskazują, że w okresie pierwszych 2 lat doszło do ponad 50% wszystkich negatywnych zdarzeń (takich jak: zgon z dowolnej przyczyny, progresja do AP/BP, utrata CHR, utrata MCgR lub leukocytoza) odnotowanych w okresie 7 lat.

Analiza kliniczna wskazuje, że nilotynib cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, przy czym od imatynibu różni się rodzajem zdarzeń niepożądanych. Jego stosowanie w porównaniu z imatynibem związane jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia niektórych hematologicznych działań niepożądanych, w tym neutropenii w stopniu 3. lub 4. Dazatynib, odwrotnie niż nilotynib, w porównaniu z imatynibem zwiększa ryzyko hematologicznych działań niepożądanych, w tym również niektórych o ciężkim przebiegu. Wyniki porównania pośredniego świadczą o przewadze nilotynibu nad dazatynibem w odniesieniu do zaburzeń hematologicznych, są więc spójne z rezultatami uzyskanymi w badaniach *head-to-head*.

Retencja płynów ustrojowych w organizmie, a w konsekwencji zagrożenie rozwojem niewydolności krążenia, to typowe działanie niepożądane związane ze stosowaniem imatynibu, które stało się przyczyną wydania przez FDA ostrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa. [105, 106] W tym kontekście przewagę wykazują zarówno nilotynib, jak i dazatynib, które w porównaniu z imatynibem zmniejszyły ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z retencją płynów ustrojowych. Szczegółowa analiza ze względu na lokalizację retencji płynów pokazuje natomiast, iż pacjenci leczeni dazatynibem wielokrotnie częściej narażeni byli na wystąpienie wysięku do opłucnej niż chorzy przyjmujący imatynib czy nilotynib. Wydaje się zatem, że u chorych z tendencją do retencji płynów, w tym z zastoinową niewydolnością krążenia, nilotynib może również stanowić korzystną alternatywę dla imatynibu, a także dazatynibu. Z drugiej strony nilotynib zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia dolegliwości skórnych, a ponadto prowadzi do wzrostu poziomu markerów wątrobowych i bilirubiny, co skłania do większej ostrożności podczas stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątrobowych. Nilotynib zwiększa również ryzyko hiperglikemii, jednak zgodnie z obserwacjami przeprowadzonymi w badaniu ENESTnd większość przypadków dotyczyła łagodnej i przemijającej hiperglikemii, która nie stanowiła przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia. [119]

Na stronach agencji rządowych nie odnaleziono informacji o żadnych nowych zdarzeniach, które nie byłyby raportowane w badaniu ENESTnd lub nie byłyby wymienione w ChPL. [103] W serwisie MedWatch (FDA) zidentyfikowano zalecenie odnośnie zmniejszenia dawki nilotynibu u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątrobowych, co jest zbieżne z wynikami badania ENESTnd oraz rezultatami uzyskanymi w analizie bezpieczeństwa na poszerzonej populacji.

Wysoka skuteczność nilotynibu oraz stosunkowo niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leżały u podstaw rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla nilotynibu przez EMA oraz FDA, który dotychczas (tj. przed 2011 rokiem) stosowany był jako II linia leczenia PBSz. Korzyści ze stosowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz, wykazane w ramach badania randomizowanego, zostały uznane przez międzynarodowe towarzystwa onkologiczne, które w najnowszych wytycznych uwzględniają nilotynib jako opcję terapeutyczną w I linii PBSz. Ponadto brytyjska agencja NICE uznała, iż stosunek skuteczności do kosztów stosowania w I linii nilotynibu jest korzystny i zamierza rekomendować

preparat u pacjentów dotychczas nieleczonych na równi z dotychczas stosowanym imatynibem. W przeciwieństwie do nilotynibu, NICE negatywnie ocenił dazatynib pod względem stosunku skuteczności do kosztów, przez co lek ten najprawdopodobniej nie uzyska rekomendacji w I linii leczenia PBSz w Wielkiej Brytanii. [10]

Podsumowując, na podstawie zgromadzonych danych należy uznać, iż nilotynib jest lekiem skuteczniejszym od imatynibu i wykazującym co najmniej porównywalną do dazatynibu skuteczność w kontroli PBSz u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej choroby. Lek ten ma dobry profil bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych typowych dla niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy BCR-ABL, takich jak zdarzenia związane z mielosupresją oraz obrzęki, natomiast wyniki badań laboratoryjnych sugerują zachowanie ostrożności podczas jego stosowania u ludzi z zaburzeniami funkcji wątrobowych i cukrzycą.

14. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

1. Dostępne jest tylko jedno randomizowane badanie kliniczne dla porównania nilotynibu z imatynibem, co jednak wydaje się zrozumiałe, biorąc pod uwagę niskie rozpowszechnienie PBSz w populacji (choroba ultra-rzadka).
2. Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni nilotynib z dazatynibem, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które obarczone jest większym ryzykiem błędu niż porównanie bezpośrednie. Stanowi ono jednak najlepsze dostępne źródło informacji o względnej skuteczności i bezpieczeństwie obu leków i jest zgodne z wytycznymi AOTM. Ponadto badania ENESTnd i DASISION cechują się znacznego stopnia homogenicznością, dlatego przeprowadzone porównanie pośrednie wydaje się w pełni uzasadnione.
3. Jedynym zastrzeżeniem metodycznym do badań ENESTnd i DASISION jest brak podwójnego zaślepienia. Wydaje się jednak, że z uwagi na obiektywny charakter punktów końcowych ograniczenie to w niewielkim stopniu wpływa na wiarygodność wyników.
4. Badanie S0325 dla porównania dazatynibu z imatynibem posiadało liczne ograniczenia, z których najpoważniejsze to duża utrata z badania oraz selektywne raportowanie punktów końcowych. Pomimo tych ograniczeń wyniki badania S0325 w dużej mierze były spójne z wynikami badania DASISION.
5. Maksymalny dostępny okres obserwacji wydaje się niewystarczający do jednoznacznego wnioskowania o różnicach pomiędzy nilotynibem a pozostałymi lekami odnośnie przeżycia całkowitego. Dodatkowo w badaniu DASISION (dazatynib vs. imatynib) nie podano wyników analizy statystycznej dla przeżycia całkowitego.
6. Wyniki dotyczące odpowiedzi molekularnych w badaniu DASISION raportowano w sposób skumulowany (typu *by*), co oznacza, że uwzględniano zarówno efekty trwałe, jak również przejściowe. W związku z powyższym nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy obserwowana przewaga dazatynibu nad imatynibem (po 12 i po 24 miesiącach) wynika z różnic w odpowiedziach trwałych, czy tylko w przejściowych (tj. takich, które uzyskano w pierwszych pomiarach, np. po 3 lub 6 miesiącach, ale utracono w terminie późniejszym). W przypadku nilotynibu dostępne były zarówno wartości skumulowane (analogicznie jak dla dazatynibu), jak również wartości oceniane w danym punkcie czasowym (typu *at*), które uwzględniają wyłącznie odpowiedzi trwałe.

7. Niektóre wyniki dotyczące działań niepożądanych raportowano jedynie w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem, bez podania dokładnej liczby zdarzeń w grupie. Przeliczenie odsetka pacjentów z bólem głowy na liczbę zdarzeń w porównaniu nilotynibu z imatynibem mogło skutkować popełnieniem błędu związanego z zaokrągleniem uzyskanych wartości, a w konsekwencji przeszacowaniem lub niedoszacowaniem ryzyka/korzyści w którejś z grup. Z drugiej jednak strony, biorąc pod uwagę wielkość grup w analizowanych badaniach, niepewność związana z zaokrągleniem nie powinna przekraczać 1–2 pacjentów, co wydaje się mieć marginalny wpływ na wynik analizy jako całości.
8. W badaniu DASISION dane odnośnie zaburzeń biochemicznych podano tylko dla pojedynczych parametrów (głównie stopień 3–4), dlatego porównanie pośrednie pomiędzy nilotynibem a dazatynibem odnośnie ich wpływu na parametry biochemiczne było ograniczone wyłącznie do zdarzeń w stopniu 3–4. Dane dla niektórych istotnych klinicznie punktów końcowych (np. zgonów z powodu PBSz po 36 miesiącach) raportowano jedynie w badaniu ENESTnd, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nilotynibem a dazatynibem.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę [REDACTED] zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

15. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Warszawa kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
3. European LeukemiaNet. Recommendations from the European LeukemiaNet for the Management of chronic myeloid leukemia (CML) - update 2010. European LeukemiaNet.
4. Narodowy Fundusz Zdrowia. Terapeutyczny Program Zdrowotny 2010, NFZ - Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3_Leczenie%20przewlek%20B3ej%20bia%20B3aczki%20szpikowej.pdf.
5. Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T, et al. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood*. 2006; 108(7):2332–2338.
6. FDA Approves New Indication for Tasigna. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216181.htm> (21.9.2010).
7. European Commission approves Novartis drug Tasigna® for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1475451.shtml> (27.12.2010).
8. European Approval for Sprycel(R) (dasatinib) in Adult Patients With Newly Diagnosed CML: First New Approved Treatment in the E.U. With Superior Efficacy vs. Imatinib Since 2001. <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=306145> (27.12.2010).
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Chronic Myelogenous Leukemia. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (12.12.2011).
10. NICE Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/15/Consultation/Latest> (12.12.2011).
11. [REDACTED]
12. Hellman A. Zespoły mieloproliferacyjne Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
13. Hellman A. Rozpoznawanie i możliwości leczenia zespołów mieloproliferacyjnych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(12):756–760.
14. Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Zespoły mieloproliferacyjne Wiesław, Wiktor Jędrzejczak (red). *Nowotwory układu krwiotwórczego i limfoidalnego*.
15. WHO. GLOBOCAN - Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
16. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, Erba HP, Gotlib J, Jagasia M, Moore JO., NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(9):984–1023.
17. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009; 22(3):295–302.
18. Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *The Ulster Medical Journal*. 2007; 76(1):8–17.
19. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Optimal first-line treatment of chronic myeloid leukemia. How to use imatinib and what role for newer drugs? *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21(6):653–662.
20. Chronic Myeloid Leukemia - SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyle.html> (7.9.2010).
21. About the SEER Program - SEER. <http://seer.cancer.gov/about/index.html> (1.10.2010).
22. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2004; 18:569–584.
23. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów centrum Onkologii - Instytut. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. <http://85.128.14.124/krm/> (3.9.2010).
24. Hołowiecka A, Hołowiecki J, Dmoszyńska A. Ocena liczby pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w 2002 roku w Polsce. *Acta Haematologica Polonica*. 2003; 34(4):485–493.

25. Witold Prejzner. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993-2002. *Współczesna onkologia*. 2004; 8(1):8–14.
26. Hellmann A, Prejzner W. STI571 - nowy lek w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2001; 32(1):5–14.
27. Seferyńska I, Warzocha K. Postęp w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2005; 1(1):40–48.
28. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2009; 6(11):627–637.
29. Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej - od genu do terapii celowanej. *Hematologia*. 2010; 1(3):195–218.
30. Dingli D, Traulsen A, Lenaerts T. Evolutionary dynamics of chronic myeloid leukemia. *Genes and Cancer*. 2010; 20(10):1–7.
31. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 131(3):207–219.
32. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349(15):1451–1464.
33. Grzybowska-Izydorczyk O, Góra-Tybor J, Robak T. Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. *Postępy Hig Med Dosw*. 2006; (60):490–497.
34. Skotnicki A, Sacha T, Foryciarz K. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia*. 2010; 1(3):229–238.
35. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(35):6041–6051.
36. Dalziel K, Round A, Stein K, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(28):iii, 1–120.
37. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4):789–799.
38. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90(11):850–858.
39. Marin D, Marktel S, Bua M, et al. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2003; 17(8):1448–1453.
40. Baccarani M. Relative Risk (Sokal & Hasford): Relationship with Treatment Results. *European LeukemiaNet*; 2006; Wenecja. .
41. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24):2251–2259.
42. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24):2260–2270.
43. Novartis International AG. Novartis drug Tasigna approved in Switzerland after fast-track review for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ CML.
44. Hellmann A, Jan Zaucha. Techniki lecznicze Andrzej Szczeklik (red). *Choroby Wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Tom II. Kraków 2006.
45. Sankowska M, Kauc L. *Transplantacja szpiku i transplantacja komórek krwiotwórczych krwi obwodowej - poradnik dla pacjenta*. Tom 1. Warszawa 2000.
46. Cross N. Monitoring CML patients by quantitative real time PCR on the International Scale. <http://www.whereareyouontheis.com/pdfs/cross.pdf>.
47. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> (26.7.2012).
48. NICE. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia. http://guidance.nice.org.uk/TA70/Guidance/Recommendations_1 (20.9.2010).
49. NICE. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13645/57823/57823.pdf> (12.12.2011).

50. Scottish Medicines Consortium Imatinib for chronic myeloid leukaemia (Glivec®). http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/servlet/controller?p_service=Content.show&p_applic=CCC&pContentID=4047 (16.12.2011).
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Zlecenia Ministra Zdrowia, Październik 2009 | AOTM. http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=128&searched=imatynib&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 (30.7.2010).
52. Department of Health and Ageing - June 2003 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-jun03-positive.htm> (20.9.2010).
53. Scottish Medicines Consortium nilotinib (Tasigna). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nilotinib_200mg_capsules_Tasigna_FINAL_Feb_2008_amended_May_2008_for_Website.pdf (16.12.2011).
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na poprzednie leczenie.
55. Department of Health and Ageing - Positive Recommendations made by the PBAC - March 2008. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar08-positive> (21.9.2010).
56. Scottish Medicines Consortium dasatinib (Sprycel) 370/07. <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/5297.html> (10.12.2011).
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 23/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.
58. Department of Health and Ageing - Positive Recommendations made by the PBAC - March 2007. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar07-positive#dasa> (21.9.2010).
59. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Tasigna (nilotynib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
60. FDA. Prescribing information - nilotynib. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s0051bl.pdf.
61. FDA. About the Center for Drug Evaluation and Research > Nilotinib (Tasigna). <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm216218.htm> (5.10.2010).
62. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Glivec. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
63. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel (dazatynib).
64. FDA. Sprycel - Highlights Of Prescribing Information. FDA http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf.
65. EMEA. Charakterystyka produktu leczniczego - Sprycel. <http://www.ema.europa.eu>.
66. FDA approves additional medical indication for Sprycel. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm231409.htm> (28.12.2010).
67. Mustjoki S, Richter J, et al. Favorable therapeutic responses in newly diagnosed CML-CP patients induced by dasatinib are reflected at the CD34+CD38+ progenitor cell but not at the CD34+CD38- stem cell level: results from randomized NordCML006 study. *ASH*; 2011.
68. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009; 62(10):1006–1012.
69. Hughes TP, Hochhaus A, Saglio G, et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *52th ASH Annual Meeting And Exposition*; 6 grudnia 2010; Orlando, Florida, USA. .
70. FDA. Tasigna - Highlights Of Prescribing Information. FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s0051bl.pdf.
71. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd: Superior Molecular and Cytogenetic Response Rates With Nilotinib vs Imatinib for Newly Diagnosed Chronic-Phase CML Persist With Longer Follow-up. <http://www01.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Clin%20Onc%20June%202010/Tracks/Hematologic%20Malignancies/Capsules/6501.aspx> (29.12.2010).
72. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd Update: Nilotinib Remains Superior to Imatinib in First-line Treatment of Chronic-Phase CML. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202010/Tracks/CML/Capsules/207.aspx> (25.1.2011).
73. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(9):841–851.

74. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd 36-month follow-up: Nilotinib remains superior to imatinib in frontline treatment of chronic-phase CML. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202011/Tracks/CML/Capsules/452.aspx>.
75. Novartis. Two Novartis Phase III studies show twice as many Ph+ CML patients achieve deeper level of response with Tasigna compared to Glivec. Media release.
76. Shah N, Kantarjian HM, Hochhaus A, et al. Dasatinib Versus Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) in the DASISION Trial: 18-Month Follow-up. *52th ASH Annual Meeting And Exposition*; 6 grudnia 2010; Orlando, Florida, USA. .
77. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib compared to imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Twelve-month efficacy and safety from the phase III DASISION study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(18):
78. Clinical Care Options Oncology - DASISION Update: Dasatinib Remains Superior to Imatinib in First-line Treatment of Chronic-Phase CML. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202010/Tracks/CML/Capsules/206.aspx> (25.1.2011).
79. Second-generation BCR-ABL kinase inhibitors in CML. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 316(17):1672–1675.
80. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011;
81. Hochhaus A, Saglio G, et al. Dasatinib and imatinib-induced reductions in BCR-ABL transcript levels below 10% at 3 months are associated with improved responses in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of molecular response kinetics in the DASISION trial. *ASH*; 2011.
82. Radich JP, Kopecky KJ, Kamel-Reid S, et al. A Randomized Phase II Trial of Dasatinib 100 Mg Vs Imatinib 400 Mg In Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): The S0325 Intergroup Trial. *52nd ASH Annual Meeting And Exposition*; 7 grudnia 2010; San Diego, Kalifornia, USA. .
83. Radich J, Talpaz M. S0325 Intergroup Trial: dasatinib associated with stronger, earlier inhibition of BCR-ABL vs Imatinib in newly diagnosed chronic -phase CML. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Search.aspx?QT=s0325>.
84. Druker B, Slovak M, Radich J, et al. A Phase IIb study of molecular responses to Imatinib at standard or increased doses, or dasatinib (BMS-354825)(NSC-732517) for previously untreated patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase. <https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202011/Leukemia.pdf>.
85. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer*. 2005; 103(10):2099–2108.
86. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2006; 108(6):1835–1840.
87. FDA. Safety Information > Tasigna (nilotinib) capsules. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182234> (6.9.2010).
88. FDA. Safety Information > Tasigna (nilotinib) capsule. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm218929> (6.9.2010).
89. FDA. Safety information > Tasigna (Nilotinib) capsule. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm218929.htm>.
90. MHRA. The Black Triangle List - December 2011. UK marketed drugs under intensive surveillance. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con137841.pdf>.
91. MHRA. New drug under intensive surveillance. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con020644.pdf>.
92. MHRA. New drug under intensive surveillance - January 2011. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con105874.pdf>.
93. FDA. Safety Information > Sprycel (dasatinib) tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm223728> (6.9.2010).
94. MHRA. New drug under intensive surveillance. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2032360.pdf>.
95. MHRA. MHRA Botanova. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con018232.pdf>.
96. MHRA. MHRA Duchy Herbals. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con033499.pdf>.

97. MHRA. MHRA HyperCalm. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websiteresources/con014572.pdf>.
98. MHRA. MHRA Hyperforce St. John's. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con020730.pdf>.
99. MHRA. MHRA Karmamood and St Johns Worth. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con057375.pdf>.
100. MHRA. MHRA Mood boost film. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con057376.pdf>.
101. MHRA. MHRA Neuropret Coated Tablets. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con088059.pdf>.
102. Bristol-Myers Squibb. Drug Analysis: Communication on the association of Sprycel (dasatinib) with pulmonary arterial hypertension (PAH). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con128967.pdf>.
103. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Sprycel - Komunikaty Bezpieczeństwa. <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/sprycel-bezposredni-komunikat-dopracownikow-ochrony-zdrowia> (27.7.2012).
104. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21 Suppl 5:v277–282.
105. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products > Gleevec (imatinib mesylate). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150567> (6.9.2010).
106. FDA. Severe Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Gleevec Treated Patients. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM153215.pdf>.
107. FDA. Drug Safety Labeling Changes > Gleevec (imatinib mesylate) Tablets September 2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122980> (6.9.2010).
108. FDA. Safety information > Gleevec (imatinib mesylate) Tablets. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021588s030s031lbl.pdf.
109. MHRA. New drug under intensive surveillance. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2015510.pdf>.
110. MHRA. Safety information on medicines for healthcare professionals sent December 2006. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsoonthesafetyofmedicines/CON2025659> (6.9.2010).
111. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, et al. Comparative efficacy of first line treatment of chronic myeloid leukemia (CML): a systematic review and meta-analysis. *ASH*; 2010.
112. Clinical Care Options: Meta-analysis finds efficacy of first-line Dasatinib or Nilotinib superior to Imatinib. <http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202010/Tracks/CML/Capsules/3436.aspx>.
113. Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(6):1263–1271.
114. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood*. 2009; 113(19):4497–4504.
115. Hughes M, Dong-Wook K, et al. The incidence of BCR-ABL mutations and their impact in outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with nilotinib or imatinib in ENESTnd: 36-month follow-up. *ASH*; 2011.
116. Nelson R. Nilotinib Shows Better Early Responses Than Imatinib in CML. <http://www.medscape.com/viewarticle/713786> (29.10.2010).
117. National Marrow Donor Program. Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Outcomes. [http://marrow.org/Physicians/Unrelated_Search_and_Transplant/NMDP_Outcomes/CML_Outcomes/Chronic_Myelogenous_Leukemia_\(CML\)_Outcomes.aspx](http://marrow.org/Physicians/Unrelated_Search_and_Transplant/NMDP_Outcomes/CML_Outcomes/Chronic_Myelogenous_Leukemia_(CML)_Outcomes.aspx) (6.2.2012).
118. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11):994–1004.
119. Larson RA, Hughes TP, Issaragrisil S, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib In Chronic Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (Pts) with Type 2 Diabetes In the ENESTnd Trial. *52nd ASH Annual Meeting and Exposition*; 6 grudzień 2010; Orlando, Florida, USA. .

120. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008; 22(12):2176–2183.
121. Goh HG, Kim D, Choi SY. Efficacy of nilotinib versus imatinib in adult patients with PH+ chronic myeloid leukemia in early CP who have a suboptimal molecular response to imatinib (re-nice multicenter study). *Haematologica* 2010 95 SUPPL. 2 (538).
122. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008; 22(6):1200–1206.
123. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007; 109(12):5143–5150.
124. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007; 110(10):3540–3546.
125. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009; 113(25):6322–6329.
126. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18):4136–4147.
127. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *American Journal of Hematology*. 2010; 85(3):164–170.
128. Morinaga K, Yamauchi T, Kimura S, et al. Overcoming imatinib resistance using Src inhibitor CGP76030, Abl inhibitor nilotinib and Abl/Lyn inhibitor INNO-406 in newly established K562 variants with BCR-ABL gene amplification. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*. 2008; 122(11):2621–2627.
129. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007; 110(7):2309–2315.
130. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26(19):3204–3212.
131. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010; 95(2):232–240.
132. Zhou L, Meng F, Yin O, et al. Nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in chronic phase, accelerated phase, or blast crisis: a single- and multiple-dose, open-label pharmacokinetic study in Chinese patients. *Clin Ther*. 2009; 31(7):1568–1575.
133. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(3):398–404.
134. Hochhaus A, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Dasatinib 100 mg once daily for chronic myeloid leukemia (CML-CP) following imatinib failure: Long-term follow-up from Study CA180-034 [abstract no. 1091]. *Haematologica*. 2009; 94:441.
135. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*. 2009; 94(2):205–212.
136. Tanaka C, Yin OQP, Sethuraman V, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 87(2):197–203.
137. Beaumont JL, Coombs J, amsi Bollu. Hospitalizations of Patients with Newly Diagnosed CML-CP Treated with Nilotinib or Imatinib: Results From a Randomized Phase III Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2010; 116: 3826.
138. Fava C, Cortes J. Optimizing first-line therapy for patients with chronic myeloid leukemia. *Seminars in Hematology*. 2009; 46(2 Suppl 3):S5–10.
139. Fullmer A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Nilotinib for the treatment of Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010; 11(18):3065–3072.
140. Garnock-Jones KP. Nilotinib: in the first-line treatment of newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase. *Drugs* 71(12):1579-90 (2011).
141. Hochhaus A. Management of Bcr-Abl-positive leukemias with dasatinib. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2007; 7(11):1529–1536.

142. Intermesoli T, Castagnetti F, Soverini S, et al. Durable molecular response despite F317L and E255K mutations: Successful treatment of chronic myeloid leukemia with sequential imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leukemia Research*. 2011;
143. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: An evidence-based review. *Core Evidence*. 2010; 4:207–213.
144. Kantarjian HM, Giles F, Quintás-Cardama A, et al. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2007; 13(4):1089–1097.
145. Keam SJ. Dasatinib: in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *BioDrugs*. 2008; 22(1):59–69.
146. Nakata J, Okada M, Tamaki H, et al. Dasatinib-induced rapid regression and complete molecular remission of multiple subcutaneous tumours presenting as relapsed chronic myeloid leukaemia after cord blood transplantation. *Leukemia Research*. 2011; 35(12):1658–1659.
147. Skoetz N, Kluge S, Monsef I, et al. Twelfth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group—focus on tyrosine kinase inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(4):E1.
148. Quintas-Cardama A, Cortes J. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2007; 43(10):691–702.
149. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematol Oncol*. 2010; 3(1):47.
150. Wong S-F, Mirshahidi H. Use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: management of patients and practical applications for pharmacy practitioners. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(6):787–797.
151. Alexander W, Shah N. American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting and Exposition: Dasatinib (Sprycel) versus imatinib (Gleevec) in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: The DASISION trial, 18-month follow-up. *P and T 2011 36:2 (100)*.
152. Alexander W, Hughes TP. American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting and Exposition: Nilotinib (Tasigna) found superior to imatinib (Gleevec) in chronic-phase chronic myeloid leukemia: ENESTnd update. *P and T 2011 36:2 (100-101)*.
153. Baccarani M, Shah N, Kantarjian H, et al. Dasatinib compared to imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CMLCP): results from the randomized phase 3 dasision trial. *Haematologica*. 2010; 95(s2):231.
154. Giles FJ, Rosti G, Beris P, et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. *Expert Review of Hematology*. 2010; 3(6):665–673.
155. Guilhot F., Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A., Bradley-Garelik M.B., Dejardin D., and Cortes J.E. Dasatinib (Versus Imatinib) In Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): Analysis of Safety and Efficacy by Use of Baseline Medications In the DASISION Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 2295*.
156. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA. Nilotinib Lowers the Incidence of BCR-ABL Mutations and Improves the Molecular Response Kinetics Compared with Imatinib in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 3431*.
157. Hochhaus A, Lobo C, Pasquini R. Continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Enestnd beyond 1 year. *Haematologica 2010 95 SUPPL. 2 (459)*.
158. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(32):4260–4265.
159. Khoury H.J., Cortes J.E., Kantarjian H., Baccarani M., Shah N.P., Bradley-Garelik M.B., Dejardin D., and Hochhaus A. Safety and Efficacy of Dasatinib (DAS) Vs. Imatinib (IM) by Baseline Comorbidity In Patients with Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): Analysis of the DASISION Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 3421*.
160. Larson RA, le Coutre PD, Reiffers J. Comparison of nilotinib and imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd beyond one year. *Journal of Clinical Oncology 2010 28:15 SUPPL. 1*.
161. LeCoutre P, Gattermann N, Scheid C. Nilotinib demonstrates continued superiority vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) - 24-months update of the ENESTnd study. *Onkologie 2011 34 SUPPL. 6 (265-266)*.
162. Muller MC, Le Coutre P, Gattermann N. Lower incidence of BCR-ABL mutations and improved molecular response kinetics in newly diagnosed CML patients treated with nilotinib compared with imatinib. *Onkologie 2011 34 SUPPL. 6 (266)*.

163. Nakamae H, Shibayama H, Kurokawa M, et al. Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the Japanese subgroup of ENESTnd. *International Journal of Hematology*. 2011; 93(5):624–632.
164. Saglio G, LeCoutre P, et al. Nilotinib versus Imatinib in patients (pts) with newly diagnosed philadelphia chromosomes-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 36-month (mo) follow-up. *ASH*; 2011.

16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wpływ mutacji kinazy BCR-ABL na potencjał inhibicyjny niskocząsteczkowych inhibitorów	26
Tabela 2.	Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – skala Sokala [37].....	29
Tabela 3.	Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Sokala	29
Tabela 4.	Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – wg skali Hasforda [38].....	30
Tabela 5.	Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Hasforda	30
Tabela 6.	Klasyfikacja grup rokowniczych według skal Sokala i Hasforda	31
Tabela 7.	Charakterystyka oraz wyniki uzyskane w analizie przeżycia dla skal Sokala i Hasforda	31
Tabela 8.	Definicje odpowiedzi hematologicznej według wytycznych praktyki klinicznej.....	35
Tabela 9.	Definicje odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej	35
Tabela 10.	Definicje odpowiedzi na molekularnej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej	36
Tabela 11.	Definicja poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej w skali międzynarodowej.	37
Tabela 12.	Ceny leków dostępnych w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.....	38
Tabela 13.	Szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.....	40
Tabela 14.	Kryteria wyłączenia pacjentów z programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.....	41
Tabela 15.	Zestawienie rekomendacji dotyczących finansowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w PBSz	42
Tabela 16.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	53
Tabela 17.	Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej dla porównania NIL vs IM	61
Tabela 18.	Charakterystyka badania klinicznego DASISION włączonego do analizy klinicznej dla porównania DAS vs IM.....	64
Tabela 19.	Charakterystyka badania klinicznego S0325 włączonego do analizy klinicznej dla porównania DAS vs IM.....	67
Tabela 20.	Względna korzyść uzyskania MMR dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	69
Tabela 21.	Względna korzyść uzyskania CMR4 dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	70
Tabela 22.	Względna korzyść uzyskania CMR4,5 dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	70
Tabela 23.	Ryzyko względne wystąpienia progresji do AP/BP dla porównania nilotyningu z imatynibem	71
Tabela 24.	Uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej dla porównania nilotyningu z imatynibem	71
Tabela 25.	Przeżywalność ogółem dla porównania nilotyningu z imatynibem	72
Tabela 26.	Ryzyko względne wystąpienia zgonu dla porównania nilotyningu z imatynibem	73
Tabela 27.	Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	74
Tabela 28.	Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	75
Tabela 29.	Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	76
Tabela 30.	Ryzyko względne wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotyningu z imatynibem	76
Tabela 31.	Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotyningu z imatynibem	77
Tabela 32.	Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	78
Tabela 33.	Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu 3. lub 4. dla porównania nilotyningu z imatynibem.....	78

Tabela 34.	Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. dla porównania nilotynibu z imatynibem	78
Tabela 35.	Ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych w stopniu od 1 do 4 dla porównania nilotynibu z imatynibem.....	80
Tabela 36.	Ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych stopnia 3. lub 4. dla porównania nilotynibu z imatynibem.....	80
Tabela 37.	Względna korzyść uzyskania odpowiedzi MMR dla porównania dazatynibu z imatynibem	83
Tabela 38.	Względna korzyść uzyskania odpowiedzi CMR ⁴ dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	84
Tabela 39.	Względna korzyść uzyskania odpowiedzi CMR ^{4,5} dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	84
Tabela 40.	Ryzyko względne wystąpienia progresji do AP/BP dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	85
Tabela 41.	Względna korzyść uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej (wyniki skumulowane) dla porównania dazatynibu z imatynibem	86
Tabela 42.	Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	86
Tabela 43.	Przeżycie całkowite dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	87
Tabela 44.	Ryzyko względne zgonu dla porównania dazatynibu z imatynibem	88
Tabela 45.	Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	89
Tabela 46.	Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	91
Tabela 47.	Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	93
Tabela 48.	Ryzyko względne wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem	94
Tabela 49.	Ryzyko względne wystąpienia dolegliwości mięśniowo-szkieletowych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem	95
Tabela 50.	Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4 dla porównania dazatynibu z imatynibem	96
Tabela 51.	Ryzyko względne wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. dla porównania dazatynibu z imatynibem	99
Tabela 52.	Ryzyko względne wystąpienia retencji płynów w stopniu 3. lub 4. dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	101
Tabela 53.	Ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych w stopniu 3. lub 4. dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	102
Tabela 54.	Porównanie populacji i interwencji w grupie referencyjnej (IM) w badaniach ENESTnd i DASISION	110
Tabela 55.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla skuteczności	113
Tabela 56.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla przedwczesnego przerwania terapii	114
Tabela 57.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4.....	116
Tabela 58.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4.	116
Tabela 59.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla zaburzeń biochemicznych w stopniu 3. lub 4.	118
Tabela 60.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania nilotynibu, dazatynibu oraz imatynibu wydane przez EMA, FDA i MHRA.....	121
Tabela 61.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	149
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	150
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL	152
Tabela 64.	Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej.....	153
Tabela 65.	Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	158
Tabela 66.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	159
Tabela 67.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	159
Tabela 68.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem.....	161

Tabela 69.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – przerwanie leczenia	165
Tabela 70.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – działania niepożądane związane z leczeniem z podziałem na rodzaj zdarzenia	166
Tabela 71.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – działania niepożądane bez względu na związek z leczeniem z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	170
Tabela 72.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – ciężkie działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem przeciwnowotworowym według klasyfikacji narządowej.....	175
Tabela 73.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych	177
Tabela 74.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania dazatynibu z imatynibem	180
Tabela 75.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – przerwanie leczenia	183
Tabela 76.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-4 z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	185
Tabela 77.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	191
Tabela 78.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych w stopniu 3. i 4.....	201
Tabela 79.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla skuteczności	204
Tabela 80.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla przedwczesnego przerwania terapii	204
Tabela 81.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4	204
Tabela 82.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4.	205
Tabela 83.	Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla zaburzeń biochemicznych w stopniu 3. lub 4.	205
Tabela 84.	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem w badaniu NordCML006.....	206
Tabela 85.	Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia	207

17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Odsetek pacjentów w poszczególnych fazach przewlekłej białaczki szpikowej w 2002 roku w Polsce.....	21
Wykres 2.	Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi metodami terapeutycznymi w Polsce w 2002 roku.....	22
Wykres 3.	Zachorowalność na PBSz w podziale ze względu na płeć na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002.....	22
Wykres 4.	Zachorowalność na PBSz z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002.....	23
Wykres 5.	Współczynnik śmiertelności z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1997–2002.....	23
Wykres 6	. Korzyść względna uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (w pojedynczej ocenie) po 12 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	87
Wykres 7.	Ryzyko względne zgonu po 24 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	88
Wykres 8	. Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	90
Wykres 9.	Ryzyko względne przedwczesnego przerwania terapii z powodu AE po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	90
Wykres 10.	Ryzyko względne wystąpienia anemii w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	92
Wykres 11.	Ryzyko względne wystąpienia trombocytopenii w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	92
Wykres 12.	Ryzyko względne wystąpienia neutropenii w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	92
Wykres 13.	Ryzyko względne wystąpienia wysięku opłucnowego w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	94
Wykres 14.	Ryzyko względne wystąpienia biegunki w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	95
Wykres 15.	Ryzyko względne wystąpienia wymiotów w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	95
Wykres 16.	Ryzyko względne wystąpienia nudności w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	95
Wykres 17.	Ryzyko względne wystąpienia bólów mięśniowych w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	96
Wykres 18.	Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	98
Wykres 19.	Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	98
Wykres 20.	Ryzyko względne wystąpienia wysypki w stopniu od 1 do 4 po 14 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	98
Wykres 21.	Ryzyko względne wystąpienia anemii w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	100
Wykres 22.	Ryzyko względne wystąpienia trombocytopenii w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	100
Wykres 23.	Ryzyko względne wystąpienia neutropenii w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	100
Wykres 24.	Ryzyko względne wystąpienia wysięku opłucnowego w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	102
Wykres 25.	Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu AST w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	103
Wykres 26.	Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu ALT w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	104

Wykres 27. Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	104
Wykres 28. Ryzyko względne wystąpienia obniżonego poziomu fosforu w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	104
Wykres 29. Ryzyko względne wystąpienia obniżonego poziomu potasu w stopniu 3. lub 4. po 25 miesiącach dla porównania dazatynibu z imatynibem.....	105

18. ANEKS

18.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Przy wyszukiwaniu nie stosowano filtrów automatycznych, co pozwoliło na zwiększenie czułości strategii wyszukiwania. Nie stosowano ograniczeń czasowych – uwzględniono wszystkie pozycje do dnia wyszukiwania.

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	nilotinib	683
2.	"AMN107"	64
3.	tasigna	387
4.	"nilotinib hydrochloride monohydrate"	8
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	692
6.	dasatinib	1105
7.	sprycel	1106
8.	"BMS 354825"	79
9.	"BMS354825"	3
10.	"BMS-354825"	79
11.	"N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	1105
12.	"(18F)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	1105
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1114
14.	"Chronic Myeloid Leukemia"	7266
15.	CML	11299
16.	Leukemia	241187
17.	Leukemias	237462
18.	leukemia OR leukemias	243808

Lp.	Zapytanie	Wynik
19.	Myeloid	83956
20.	Myelocytic	4284
21.	Myelogenous	21509
22.	granulocytic	124078
23.	"Philadelphia-Positive"	524
24.	"Philadelphia Positive"	524
25.	"Ph1 Positive"	615
26.	"Ph1-Positive"	615
27.	chronic	832203
28.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1004033
29.	#18 AND #28	102256
30.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #29	245434
31.	#5 OR #13	1381
32.	#31 AND #30	981
33.	("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR ("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR ((double blind)) OR ((triple blind)) OR ((placebo)) OR ((placebo-controlled)) OR ((blinding)) OR (((cross*over OR crossover) AND (trial OR study))) OR ((controlled clinical trial)) OR ((random* AND controlled AND study*)) OR ((random* AND controlled AND trial*)) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	928147
34.	#32 AND #33	66
Data wyszukiwania: 29 grudnia 2011 roku		

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	nilotinib	2415
2.	"AMN107"	90
3.	tasigna	466
4.	"nilotinib hydrochloride monohydrate"	6
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2421

Lp.	Zapytanie	Wynik
6.	dasatinib	3970
7.	sprycel	686
8.	"BMS 354825"	568
9.	"BMS354825"	1
10.	"BMS-354825"	568
11.	"N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	1
12.	"(18F)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	0
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3973
14.	"Chronic Myeloid Leukemia"	26930
15.	CML	14685
16.	Leukemia	314050
17.	Leukemias	15998
18.	leukemia OR leukemias	315667
19.	Myeloid	118517
20.	Myelocytic	4540
21.	Myelogenous	14850
22.	granulocytic	45103
23.	"Philadelphia-Positive"	624
24.	"Philadelphia Positive"	624
25.	"Ph1 Positive"	239
26.	"Ph1-Positive"	239
27.	chronic	1040199
28.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1126071
29.	#18 AND #28	126093
30.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #29	318179
31.	#5 OR #13	4661
32.	#31 AND #30	3120

Lp.	Zapytanie	Wynik
33.	'randomized controlled trial'/exp OR random* OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR rct OR 'single blind' OR 'double blind' OR 'triple blind' OR placebo OR 'placebo controlled' OR placebo?controlled OR 'placebo-controlled' OR blinding OR (cross*over OR crossover AND (trial OR study)) OR 'controlled clinical trial' OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random* OR randomly AND (allocation OR allocate*))	1097506
34.	#32 AND #33	304
Data wyszukania: 29 grudnia 2011 roku		

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	nilotinib	24
2.	"AMN107"	2
3.	tasigna	6
4.	"nilotinib hydrochloride monohydrate"	0
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	26
6.	dasatinib	56
7.	sprycel	7
8.	"BMS 354825"	1
9.	"BMS354825"	0
10.	"BMS-354825"	1
11.	"N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	0
12.	"(18F)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	0
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	56
14.	"Chronic Myeloid Leukemia"	300
15.	CML	489
16.	Leukemia	5942
17.	Leukemias	5942
18.	leukemia OR leukemias	5942
19.	Myeloid	2083

Lp.	Zapytanie	Wynik
20.	Myelocytic	117
21.	Myelogenous	675
22.	granulocytic	130
23.	"Philadelphia-Positive"	39
24.	"Philadelphia Positive"	39
25.	"Ph1 Positive"	6
26.	"Ph1-Positive"	6
27.	chronic	54128
28.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	55920
29.	#18 AND #28	2765
30.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #29	6085
31.	#5 OR #13	76
32.	#31 AND #30 (wyszukiwanie zawężone do <i>clinical trials</i>)	55
Data wyszukania 29 grudnia 2011 roku		

Tabela 64.
Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	14	02.01.2012
Trip Database	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	153	02.01.2012
National Guideline Clearinghouse (NGC)	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	2	02.01.2012
Clinical Trial Register (ClinicalTrials.gov)	Conditions: CML OR (chronic AND leukemia) Interventions: tasisna OR sprycel OR dasatinib OR nilotinib	102	02.01.2012
NICE (NHS evidence)	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	176	02.01.2012
National Library of Medicine (NLM)	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	7	02.01.2012

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
Australian National Health and Medical Research Council: Clinical Practice Guidelines	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib:0 dasatinib: leukemia:16	02.01.2012
Canadian Medical Association: Infobase: Clinical Practice Guidelines (Cma.ca)	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib:0 dasatinib:0 leukemia:3	02.01.2012
New Zealand Guidelines Group	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Tytuł : chronic leukemia Abstrakt : nilotinib OR dasatinib	60	02.01.2011
European Society for Medical Oncology (ESMO)	wyszukiwanie wśród dostępnych publikacji	-	03.01.2012
The European Hematology Association (EHA)	Wyszukiwanie w dostępnych abstraktach konferencyjnych	-	07.12.2011
International Chronic Myeloid Leukemia Foundation (iCMLf)	nilotinib, dasatinib	nilotinib: 19 dasatinib: 21	02.01.2012
Leukemia & Lymphoma Society (http://www.leukemia-lymphoma.org/hm_ils)	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	15	02.01.2012
National Comprehensive Cancer Network	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	40	02.01.2012
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf	Wyszukiwanie w dostępnych publikacjach	-	02.01.2012
http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/Patient	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	26	02.01.2012
National Cancer Registry	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 1 leukemia: 17	02.01.2012
American Society of Haematology	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia; wyszukiwanie w dostępnych abstraktach konferencyjnych	37	07.12.2011
INAHTA (wraz z bazami 45 instytucji stowarzyszonych w INAHTA)			

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
INESSS – Institut National d'Excellence en Sante et en Services Sociaux	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	1	02.01.2012
AETS – Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	02.01.2012
AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
Age.na.s – The agency for Regional Healthcare	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 0 dasatinib: 0 leukemia: 2	02.01.2012
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	2	02.01.2012
AHTA – Adelaide Health Technology Assessment	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	02.01.2012
AHTAPol – Agency for Health Technology Assessment in Poland	nilotynib, dazatynib, białaczka	nilotynib: 2 dazatynib: 1 białaczka: 6	02.01.2012
ASERNIP-S – Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
AVALIA-T – Galician Agency for Health Technology Assessment	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
CAHTA – Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	2	03.01.2012
CDE – Center for Drug Evaluation	brak możliwości przeprowadzenia wyszukiwania oraz brak publikacji na stronie instytucji	-	03.01.2012
CEDIT – Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 11 dasatinib: 11 leukemia: 26	03.01.2012
CNHTA – Committee for New Health Technology Assessment	brak strony internetowej	-	03.01.2012
CRD – Centre for Reviews and Dissemination	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	14	03.01.2012

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
CVZ – College voor Zorgverzekeringen	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	5	03.01.2012
DACEHTA – Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
DAHTA @DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 0 dasatinib: 0 leukemia: 4	03.01.2012
DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
DSI - Danish Institute for Health Services Research	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
ETESA – Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 2 dasatinib: 2 leukemia: 10	03.01.2012
FinOHTA – Finnish Office for Health Care Technology Assessment	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
GÖG – Gesundheit Österreich GmbH	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
GR – Gezondheidsraad	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 0 dasatinib: 0 leukemia: 20	03.01.2012
HAS – Haute Autorité de Santé	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 1 leukemia: 5	03.01.2012
HIQA -Health Information and Quality Authority	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
HITAP – Health Intervention and Technology Assessment Program	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
HSAC – Health Services Assessment Collaboration	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	03.01.2012
ICTAHC – Israeli Center for Technology Assessment in Health Care	brak możliwości przeprowadzenia wyszukiwania na stronie internetowej instytucji	-	03.01.2012
IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 1 leukemia: 11	03.01.2012

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
IHE – Institute of Health Economics	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 0 leukemia: 20	03.01.2012
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	21	03.01.2012
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 0 leukemia: 20	03.01.2012
KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
LBI of HTA – Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 1 leukemia: 3	03.01.2012
MaHTAS – Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia	nilotinib, dasatinib	nilotinib: 6 dasatinib: 3	03.01.2012
MAS – Medical Advisory Secretariat	nilotinib, dasatinib (przeszukiwanie z zastosowaniem filtru tematycznego « health »)	nilotinib: 3 dasatinib: 6	03.01.2012
MSAC – Medicare Services Advisory Committee	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 0 dasatinib: 0 leukemia: 7	03.01.2012
MTU – SFOPH – Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 1 dasatinib: 0 leukemia: 3	03.01.2012
NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
NHS QIS – Quality Improvement Scotland	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
NHSC – National Horizon Scanning Centre	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	5	03.01.2012
NOKC – Norwegian Knowledge Centre for Health Services	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	72	03.01.2012
SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
UETS – Unidad de evaluación Tecnologías Sanitarias	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	03.01.2012

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
UVT – HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 0 dasatinib: 0 leukemia: 1	03.01.2012
VASPVT – State Health Care ACCgReditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania	nilotinib, dasatinib, leukemia	0	03.01.2012
VATAP – VA Technology Assessment Program	(nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	03.01.2012
ZonMw – The Medical and Health Research Council of The Netherlands	nilotinib, dasatinib, leukemia	nilotinib: 0 dasatinib: 1 leukemia: 29	03.01.2012

18.2. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 65.
Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali wg skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

18.3. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 66.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) wartość p dla porównania dwóch interwencji.

18.4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 67.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

18.5. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania nilotynibu z imatynibem

Tabela 68.
Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
MCgR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)										
ENESTnd	12	238/282 (84%)	219/283 (77%)	bd	1,09 [1,01; 1,18]	0,07 [0,01; 0,13]	14,26 [7,42; 180,20]			3/5
CCgR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)										
ENESTnd	6	189/282 (67%)	127/283 (45%)	bd	1,49 [1,28; 1,74]	0,22 [0,14; 0,30]	4,52 [3,32; 7,06]			3/5
ENESTnd	12	226/282 (80%)	184/283 (65%)	<0,001	1,23 [1,11; 1,37]	0,15 [0,08; 0,22]	6,61 [4,47; 12,70]			3/5
ENESTnd	18	240/282 (85%)	209/283 (74%)	<0,001	1,15 [1,06; 1,25]	0,11 [0,05; 0,18]	8,89 [5,60; 21,46]			3/5
ENESTnd	24	245/282 (87%)	218/283 (77%)	0,0018	1,13 [1,04; 1,22]	0,10 [0,04; 0,16]	10,15 [6,20; 28,1]			3/5
MMR w danym punkcie czasowym										
ENESTnd	3	25/282 (9%)	3/283 (1%)	bd	8,36 [2,55; 27,38]	0,08 [0,04; 0,11]	12,81 [8,83; 23,37]			3/5
ENESTnd	6	93/282 (33%)	34/283 (12%)	bd	2,74 [1,92; 3,92]	0,21 [0,14; 0,28]	4,77 [3,62; 6,99]			3/5
ENESTnd	9	121/282 (43%)	51/283 (18%)	bd	2,38 [1,79; 3,16]	0,25 [0,18; 0,32]	4,02 [3,11; 5,69]			3/5
ENESTnd	12	124/282 (44%)	63/283 (22%)	<0,0001	1,98 [1,53; 2,55]	0,22 [0,14; 0,29]	4,61 [3,42; 7,06]			3/5
ENESTnd	24	175/282 (62%)	105/283 (37%)	<0,0001	1,67 [1,40; 2,00]	0,25 [0,17; 0,33]	4,01 [3,04; 5,89]			3/5

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
MMR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)								
ENESTnd	12	155/282 (55%)	76/283 (27%)	<0,0001	2,05 [1,64; 2,55]	0,28 [0,2; 0,36]	3,56 [2,79; 4,92]	3/5
ENESTnd	18	182/282 (66%)	113/283 (40%)	<0,0001	1,65 [1,40; 1,95]	0,26 [0,18; 0,34]	3,84 [2,94; 5,53]	3/5
ENESTnd	24	201/282 (71%)	124/283 (44%)	<0,0001	1,63 [1,40; 1,89]	0,27 [0,20; 0,35]	3,64 [2,83; 5,09]	3/5
ENESTnd	36	206/282 (73%)	150/283 (53%)	<0,0001	1,38 [1,21; 1,57]	0,20 [0,12; 0,28]	4,99 [3,59; 8,16]	3/5
CMR⁴ w danym punkcie czasowym								
ENESTnd	12	33/282 (12%)	11/283 (4%)	bd	3,01 [1,55; 5,84]	0,08 [0,03; 0,12]	12,80 [8,20; 29,07]	3/5
CMR⁴ skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)								
ENESTnd	12	68/282 (24%)	28/283 (10%)	bd	2,44 [1,62; 3,67]	0,14 [0,08; 0,20]	7,03 [4,92; 12,29]	3/5
ENESTnd	24	124/282 (44%)	58/283 (20%)	<0,0001	2,15 [1,65; 2,80]	0,23 [0,16; 0,31]	4,26 [3,23; 6,24]	3/5
ENESTnd	36	141/282 (50%)	74/283 (26%)	<0,0001	1,91 [1,52; 2,40]	0,24 [0,16; 0,32]	4,19 [3,16; 6,22]	3/5
CMR^{4,5} w danym punkcie czasowym								
ENESTnd	12	12/282 (4%)	1/283 (≤1%)	bd	12,04 [1,58; 92,00]	0,04 [0,01; 0,06]	25,63 [15,73; 69,12]	3/5
CMR^{4,5} skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)								
ENESTnd	12	37/282 (13%)	11/283 (4%)	bd	3,38 [1,76; 6,48]	0,17 [0,15; 0,19]	5,98 [5,38; 6,74]	3/5
ENESTnd	18	59/282 (21%)	17/283 (6%)	<0,0001	3,48 [2,08; 5,82]	0,15 [0,09; 0,20]	6,70 [4,90; 10,62]	3/5

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
ENESTnd	24	74/282 (26%)	29/283 (10%)	<0.0001	2,56 [1,72; 3,81]	0,16 [0,10; 0,22]	6,25 [4,50; 10,25]	3/5		
ENESTnd	36	90/282 (32%)	42/283 (15%)	<0.0001	2,15 [1,55; 2,98]	0,17 [0,10; 0,24]	5,86 [4,18; 9,77]	3/5		
Progresja AP/BP										
ENESTnd	14	2/282 (1%)	11/283 (4%)	0,0095	0,18 [0,04; 0,82]	-0,03 [-0,06; -0,01]	31,47 [17,75; 138,50]	3/5		
ENESTnd	18	2/282 (1%)	12/283 (4%)	0,0059	0,17 [0,04; 0,74]	-0,04 [-0,06; -0,01]	28,32 [16,46; 101,29]	3/5		
ENESTnd	24	2/282 (1%)	12/283 (4%)	0,0059	0,17 [0,04; 0,74]	-0,04 [-0,06; -0,01]	28,32 [16,46; 101,29]	3/5		
ENESTnd	36	2/282 (1%)	12/283 (4%)	0,0059	0,17 [0,04; 0,74]	-0,04 [-0,06; -0,01]	28,32 [16,46; 101,29]	3/5		
ENESTnd ^a	18	2/282 (1%)	17/283 (7%)	0,0003	0,12 [0,03; 0,51]	-0,05 [-0,08; -0,02]	18,88 [12,14; 42,35]	3/5		
ENESTnd ^a	24	2/282 (1%)	17/283 (7%)	0,0003	0,12 [0,03; 0,51]	-0,05 [-0,08; -0,02]	18,88 [12,14; 42,35]	3/5		
ENESTnd ^a	36	2/282 (1%)	17/283 (7%)	0,0003	0,12 [0,03; 0,51]	-0,05 [-0,08; -0,02]	18,88 [12,14; 42,35]	3/5		
Przeżycie całkowite										
ENESTnd	18	(98,5%)	(96,5%)	0,28	bd	bd	bd	3/5		
ENESTnd	24	(97,4%)	(96,3%)	0,6485	bd	bd	bd	3/5		
ENESTnd	36	(95,1%)	(94,0%)	0,4413	bd	bd	bd	3/5		
Przeżycie specyficzne dla nowotworu										
ENESTnd	24	(98,0%)	(95,2%)	0,0736	bd	bd	bd	3/5		

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
ENESTnd	36	(98,1%)	(95,2%)	0,0356	bd	bd	bd	bd	bd	3/5
Zgony ogółem										
ENESTnd	14	3/279 (1%)	4/280 (1%)	bd	0,75 [0,17; 3,33]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	NS	NS	3/5
ENESTnd	18	5/282 (2%)	9/283 (3%)	bd	0,56 [0,19; 1,64]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	NS	NS	3/5
ENESTnd	24	9/282 (3%)	11/283 (4%)	bd	0,82 [0,35; 1,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	NS	NS	3/5
ENESTnd	36	13/282 (5%)	17/283 (6%)	bd	0,77 [0,38; 1,55]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	NS	NS	3/5
Zgony z powodu PBSz										
ENESTnd	18	2/282 (0%)	8/283 (3%)	bd	0,25 [0,05; 1,17]	-0,02 [-0,04; 0,0005]	NS	NS	NS	3/5
ENESTnd	18	5/282 (2%)	10/283 (4%)	bd	0,50 [0,17; 1,45]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	NS	NS	3/5
ENESTnd	24	5/282 (2%)	10/283 (4%)	0,1930	0,50 [0,17; 1,45]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	NS	NS	3/5
ENESTnd	36	5/282 (2%)	14/283 (5%)	bd	0,36 [0,13; 0,98]	-0,03 [-0,06; -0,002]	32 [17; 466]	32 [17; 466]	32 [17; 466]	3/5

a) w definicji progresji uwzględniono również obecność ewolucji klonalnej.

Tabela 69.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – przerwanie leczenia

Badanie	Okres obserwacji	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Przerwanie leczenia ogółem										
ENESTnd	14	46/282 (16%)	59/283 (21%)	bd	0,78 [0,55; 1,11]		-0,05 [-0,11; 0,02]		NS	3/5
ENESTnd	36	82/282 (29%)	108/283 (38%)	bd	0,76 [0,60; 0,96]		-0,09 [-0,17; -0,01]		11,01 [5,94; 75,16]	3/5
Przerwanie leczenia z powodu AE										
ENESTnd	14	13/282 (5%)	21/283 (7%)	bd	0,62 [0,32; 1,22]		-0,03 [-0,07; 0,01]		NS	3/5
ENESTnd	18,5	13/282 (5%)	23/283 (8%)	bd	0,57 [0,29; 1,10]		-0,04 [-0,08; 0,005]		NS	3/5
ENESTnd	24	25/282 (9%)	31/283 (11%)	bd	0,81 [0,49; 1,33]		-0,02 [-0,07; 0,03]		NS	3/5
ENESTnd	36	28/282 (10%)	31/282 (11%)	bd	0,91 [0,56; 1,47]		-0,01 [-0,06; 0,04]		NS	3/5
Przerwanie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem										
ENESTnd	14	17/282 (6%)	25/283 (9%)	bd	0,68 [0,38; 1,24]		-0,03 [-0,07; 0,02]		NS	3/5
ENESTnd	24	23/282 (8%)	28/283 (10%)	bd	0,82 [0,49; 1,40]		-0,02 [-0,06; 0,03]		NS	3/5
Przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia leczenia lub odpowiedzi suboptymalnej										
ENESTnd	14	10/282 (4%)	16/283 (6%)	bd	0,63 [0,29; 1,36]		-0,02 [-0,06; 0,01]		NS	3/5
ENESTnd	24	24/282 (9%)	36/283 (13%)	bd	0,67 [0,41; 1,09]		-0,04 [-0,09; 0,01]		NS	3/5

Badanie	Okres obserwacji	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Kontynuacja leczenia										
ENESTnd	14	236/282 (84%)	224/283 (79%)	bd	1,06 [0,98; 1,14]	0,05 [-0,02; 0,11]	NS	3/5		
ENESTnd	24	210/282 (74%)	191/283 (67%)	bd	1,10 [0,99; 1,23]	-0,07 [-0,005; 0,14]	NS	3/5		
ENESTnd	36	200/282 (71%)	175/283 (62%)	bd	1,15 [1,02; 1,29]	0,09 [0,01; 0,17]	12 [6; 76]	3/5		

Tabela 70. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – działania niepożądane związane z leczeniem z podziałem na rodzaj zdarzenia

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Działania niepożądane stopnia 1–4										
Anemia	14	105/279 (38%)	132/280 (47%)	bd	0,80 [0,66; 0,97]	-0,10 [-0,18; -0,01]	10,52 [5,66; 73,88]	3/5		
Trombocytopenia	14	133/279 (48%)	156/280 (56%)	bd	0,86 [0,73; 1,01]	-0,08 [-0,16; 0,002]	NS	3/5		
Neutropenia	14	120/279 (43%)	189/280 (68%)	bd	0,64 [0,54; 0,75]	-0,24 [-0,32; -0,16]	4,08 [3,08; 6,06]	3/5		
Obrzęk tkanek oczodołu	14	1/279 (<1%)	34/280 (12%)	bd	0,03 [0,00; 0,21]	-0,12 [-0,16; -0,08]	8,49 [6,38; 12,67]	3/5		
	18,5	1/279 (<1%)	36/280 (13%)	bd	0,03 [0,00; 0,20]	-0,12 [-0,16; -0,09]	8,00 [6,07; 11,74]	3/5		
	24	1/279 (<1%)	39/280 (14%)	bd	0,03 [0,00; 0,19]	-0,14 [-0,18; -0,09]	7,37 [5,65; 10,58]	3/5		

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)					
Obrzęk powiek	14	2/279 (1%)	37/280 (13%)	bd	0,05 [0,01; 0,22]	-0,12 [-0,17; -0,08]	8,00 [6,03; 11,89]	3/5	
	18,5	2/279 (1%)	39/280 (14%)	bd	0,05 [0,01; 0,21]	-0,13 [-0,17; -0,09]	7,57 [5,75; 11,07]	3/5	
	25	2/279 (1%)	45/280 (16%)	bd	0,04 [0,01; 0,18]	-0,15 [-0,20; -0,11]	6,51 [5,06; 9,14]	3/5	
Obrzęk obwodowy	14	14/279 (5%)	38/280 (14%)	bd	0,37 [0,20; 0,67]	-0,09 [-0,13; -0,04]	11,69 [7,51; 26,36]	3/5	
	18,8	14/279 (5%)	38/280 (14%)	bd	0,37 [0,20; 0,67]	-0,09 [-0,13; -0,04]	11,69 [7,51; 26,36]	3/5	
	25	14/279 (5%)	42/280 (15%)	bd	0,33 [0,19; 0,60]	-0,10 [-0,15; -0,05]	10,02 [6,72; 19,69]	3/5	
Obrzęk twarzy	18,5	1/279 (<1%)	25/280 (9%)	bd	0,04 [0,01; 0,29]	-0,09 [-0,12; -0,05]	11,67 [8,35; 19,39]	3/5	
	25	1/279 (<1%)	31/280 (11%)	bd	0,03 [0,00; 0,24]	-0,11 [-0,14; -0,07]	9,33 [6,92; 14,34]	3/5	
Wysięk opłucnowy	18,5	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5	
Wysięk osierdziowy	18,5	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5	
Zwiększenie masy ciała	18,5	8/279 (3%)	17/280 (6%)	bd	0,47 [0,21; 1,08]	-0,03 [-0,07; 0,002]	NS	3/5	
Skurcze mięśni	14	20/279 (7%)	67/280 (24%)	bd	0,30 [0,19; 0,48]	-0,17 [-0,23; -0,11]	5,97 [4,42; 9,16]	3/5	
	14	22/279 (8%)	60/280 (21%)	bd	0,37 [0,23; 0,58]	-0,14 [-0,19; -0,08]	7,38 [5,18; 12,84]	3/5	
Biegunka	25	22/279 (8%)	73/280 (26%)	bd	0,30 [0,19; 0,47]	-0,18 [-0,24; -0,12]	5,50 [4,13; 8,23]	3/5	
	14	13/279 (5%)	40/280 (14%)	bd	0,33 [0,18; 0,60]	-0,10 [-0,14; -0,05]	10,39 [6,94; 20,66]	3/5	
Wymioty	25	13/279 (5%)	50/280 (18%)	bd	0,26 [0,15; 0,47]	-0,13 [-0,18; -0,08]	7,58 [5,46; 12,38]	3/5	

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Zmęczenie	14	30/279 (11%)	22/280 (8%)	bd	1,37 [0,81; 2,31]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	3/5
	25	30/279 (11%)	28/280 (10%)	bd	1,08 [0,66; 1,75]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	3/5
Bóle mięśniowe	14	27/279 (10%)	28/280 (10%)	bd	0,97 [0,59; 1,60]	-0,00 [-0,05; 0,05]	NS	3/5
	25	27/279 (10%)	31/280 (11%)	bd	0,87 [0,54; 1,42]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	3/5
Świąd	14	41/279 (15%)	15/280 (5%)	bd	2,74 [1,55; 4,84]	0,09 [0,04; 0,14]	10,71 [7,01; 22,64]	3/5
	25	45/279 (16%)	17/280 (6%)	bd	2,66 [1,56; 4,53]	0,1 [0,05; 0,15]	9,94 [6,58; 20,35]	3/5
Łysienie	14	22/279 (8%)	11/280 (4%)	bd	2,01 [0,99; 4,06]	0,04 [0,001; 0,08]	25,27 [12,73; 1647,07]	3/5
	25	25/279 (9%)	14/280 (5%)	bd	1,79 [0,95; 3,37]	0,04 [-0,003; 0,08]	NS	3/5
Nudności	14	32/279 (11%)	86/280 (31%)	bd	0,37 [0,26; 0,54]	-0,19 [-0,26; -0,13]	5,20 [3,87; 7,89]	3/5
	24	39/279 (14%)	95/280 (34%)	bd	0,41 [0,30; 0,58]	-0,20 [-0,27; -0,13]	5,01 [3,37; 7,65]	3/5
Ból głowy	14	39/279 (14%)	23/280 (8%)	bd	1,70 [1,04; 2,77]	0,06 [0,01; 0,11]	17,35 [9,13; 173,10]	3/5
	25	39/279 (14%)	25/280 (9%)	bd	1,57 [0,97; 2,51]	0,05 [0,002; 0,10]	19,8 [9,70; 466,44]	3/5
Wysypka	14	86/279 (31%)	32/280 (11%)	bd	2,70 [1,86; 3,91]	0,19 [0,13; 0,26]	5,16 [3,85; 7,80]	3/5
	25	89/279 (32%)	36/280 (13%)	bd	2,48 [1,75; 3,52]	0,19 [0,12; 0,26]	5,25 [3,88; 8,12]	3/5
Działania niepożądane stopnia 3-4								
Anemia	14	9/279 (3%)	14/280 (5%)	bd	0,65 [0,28; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	3/5
	18,5	11/279 (4%)	14/280 (5%)	bd	0,79 [0,36; 1,71]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
	25	10/279 (4%)	14/280 (5%)	bd	0,72 [0,32; 1,59]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	3/5		
	14	28/279 (10%)	24/280 (9%)	bd	1,17 [0,70; 1,97]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	3/5		
Trombocytopenia	18,5	28/279 (10%)	24/280 (9%)	bd	1,17 [0,70; 1,97]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	3/5		
	25	29/279 (10%)	24/280 (9%)	bd	1,21 [0,72; 2,03]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5		
	14	33/279 (12%)	56/280 (20%)	bd	0,59 [0,40; 0,88]	-0,08 [-0,14; -0,02]	12,24 [7,04; 46,59]	3/5		
Neutropenia	18,5	33/279 (12%)	56/280 (20%)	bd	0,59 [0,40; 0,88]	-0,08 [-0,14; -0,02]	12,24 [7,04; 46,59]	3/5		
	25	33/279 (12%)	59/280 (21%)	bd	0,56 [0,38; 0,83]	-0,09 [-0,15; -0,03]	10,82 [6,52; 31,78]	3/5		
Obrzęk tkanek oczodołu	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Obrzęk powiek	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Obrzęki obwodowe	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Skurcze mięśni	14	0/279 (0%)	2/280 (1%)	bd	0,20 [0,01; 4,16]	-0,01 [-0,02; 0,005]	NS	3/5		
Biegunka	14	2/279 (1%)	3/280 (1%)	bd	0,67 [0,11; 3,97]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	3/5		
Wymioty	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zmęczenie	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Bóle mięśniowe	14	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Świąd	14	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Łysienie	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Nudności	14	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Ból głowy	14	3/279 (1%)	0/280 (0%)	bd	7,03 [0,36; 135,37]	0,01 [-0,003; 0,02]	NS	3/5
Wysypka	14	1/279 (<1%)	4/280 (1%)	bd	0,25 [0,03; 2,23]	-0,01 [-0,03; 0,005]	NS	3/5
Wydłużenie odcinka QTcF > 500 ms	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	25	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Obniżenie LVEF < 45%	25	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Tabela 71. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – działania niepożądane bez względu na związek z leczeniem z podziałem na rodzaj zdarzenia

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Działania niepożądane stopnia 1–4								
Obrzęk powiek	18,6	3/279 (1%)	39/280 (14%)	bd	0,08 [0,02; 0,25]	-0,13 [-0,17; -0,09]	7,78 [5,85; 11,60]	3/5
Obrzęki obwodowe	18,6	22/279 (8%)	48/280 (17%)	bd	0,46 [0,29; 0,74]	-0,09 [-0,15; -0,04]	10,80 [6,81; 26,13]	3/5
Wysięk osierdziowy	18,6	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Wysięki ogółem	25	3/279 (1%)	3/280 (1%)	bd	1,00 [0,20; 4,93]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
Retencja płynów	25	46/279 (16%)	155/280 (55%)	bd	0,30 [0,22; 0,40]	-0,39 [-0,46; -0,32]	2,57 [2,17; 3,16]	3/5
Skurcze mięśni	18,6	28/279 (10%)	81/280 (29%)	bd	0,35 [0,23; 0,52]	-0,19 [-0,25; -0,13]	5,29 [3,96; 7,99]	3/5
Biegunka	18,6	39/279 (14%)	104/280 (37%)	bd	0,38 [0,27; 0,52]	-0,23 [-0,30; -0,16]	4,32 [3,32; 6,18]	3/5
Hepato-toksyczność	25	4/279 (1%)	7/280 (3%)	bd	0,57 [0,17; 1,94]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	3/5
Ostre zapalenie trzustki	25	5/279 (2%)	2/280 (1%)	bd	2,51 [0,49; 12,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	3/5
Zatwardzenie	18,6	42/279 (15%)	11/280 (4%)	bd	3,83 [2,01; 7,29]	0,11 [0,06; 0,16]	8,99 [6,29; 15,74]	3/5
Wymioty	18,6	25/279 (9%)	62/280 (22%)	bd	0,40 [0,26; 0,62]	-0,13 [-0,19; -0,07]	7,59 [5,24; 13,74]	3/5
Ból brzucha	18,6	33/279 (12%)	25/280 (9%)	bd	1,32 [0,81; 2,17]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	3/5
Ból nadbrzusza	18,6	41/279 (15%)	28/280 (10%)	bd	1,51 [0,96; 2,36]	0,05 [-0,004; 0,11]	NS	3/5
Zmęczenie	18,6	53/279 (19%)	39/280 (14%)	bd	1,36 [0,93; 1,99]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	3/5
Bóle mięśni	18,6	39/279 (14%)	45/280 (16%)	bd	0,87 [0,59; 1,29]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	3/5
Świąd	18,6	53/279 (19%)	20/280 (7%)	bd	2,66 [1,63; 4,33]	0,12 [0,06; 0,17]	8,44 [5,76; 15,75]	3/5
Łysienie	18,6	28/279 (10%)	14/280 (5%)	bd	2,01 [1,08; 3,73]	0,05 [0,01; 0,09]	19,86 [10,65; 146,43]	3/5
Nudności	18,6	53/279 (19%)	106/280 (38%)	bd	0,50 [0,38; 0,67]	-0,19 [-0,26; -0,12]	5,30 [3,82; 8,66]	3/5
Ból głowy	18,6	78/279 (28%)	45/280 (16%)	bd	1,74 [1,25; 2,41]	0,12 [0,05; 0,19]	8,41 [5,35; 19,66]	3/5

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Wysypka	18,6	100/279 (36%)	45/280 (16%)	bd	2,23 [1,64; 3,04]	0,20 [0,13; 0,27]	5,06 [3,72; 7,88]	3/5
	25	113/279 (41%)	61/280 (22%)	bd	1,86 [1,43; 2,42]	0,19 [0,11; 0,26]	5,34 [3,81; 8,93]	3/5
Gośćczka	18,6	28/279 (10%)	34/280 (12%)	bd	0,83 [0,52; 1,32]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	3/5
Astenia	18,6	31/279 (11%)	25/280 (9%)	bd	1,24 [0,75; 2,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5
Artralgia	18,6	42/279 (15%)	36/280 (13%)	bd	1,17 [0,77; 1,77]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	3/5
Ból kończyn	18,6	25/279 (9%)	36/280 (13%)	bd	0,70 [0,43; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS	3/5
Ból pleców	18,6	33/279 (12%)	28/280 (10%)	bd	1,18 [0,74; 1,90]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5
Kaszel	18,6	33/279 (12%)	25/280 (9%)	bd	1,32 [0,81; 2,17]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	3/5
Zapalenie nosogardzieli	18,6	53/279 (19%)	42/280 (15%)	bd	1,27 [0,88; 1,83]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	3/5
Infekcje górnych dróg oddechowych	18,6	36/279 (13%)	25/280 (9%)	bd	1,45 [0,89; 2,34]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	3/5
Znaczne krwawienie	25	8/279 (3%)	3/280 (1%)	bd	2,68 [0,72; 9,98]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	3/5
Krwotok OUN	25	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Krwotok uki. trawiennego	25	7/279 (3%)	3/280 (1%)	bd	2,34 [0,61; 8,96]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	3/5
Niedokrwienne choroby serca	25	5/279 (2%)	1/280 (0%)	bd	5,02 [0,59; 42,68]	0,01 [-0,003; 0,03]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Symptomatyczne wydłużenie odcinka QT	25	4/279 (1%)	5/280 (2%)	bd	0,80 [0,22; 2,96]	-0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
Działania niepożądane stopnia 3-4								
Obrzęk powiek	18,6	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Obrzęki obwodowe	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Skurcze mięśni	18,6	0/279 (0%)	2/280 (1%)	bd	0,20 [0,01; 4,16]	-0,01 [-0,02; 0,005]	NS	3/5
Biegunka	18,6	2/279 (1%)	6/280 (2%)	bd	0,33 [0,07; 1,64]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	3/5
Wymioty	18,6	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Ból nadbrzusza	18,6	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Ból brzucha	18,6	3/279 (1%)	1/280 (<1%)	bd	3,01 [0,32; 28,77]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
Zatwardzenie	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Zmęczenie	18,6	1/279 (<1%)	3/280 (1%)	bd	0,33 [0,04; 3,20]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
Bóle mięśni	18,6	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Ból kończyn	18,6	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Ból pleców	18,6	1/279 (<1%)	3/280 (1%)	bd	0,33 [0,04; 3,20]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
Ból stawów	18,6	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Nilotynib n/N (%)	Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)					
Świąd	18,6	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Łysienie	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Nudności	18,6	3/279 (1%)	3/280 (1%)	3/280 (1%)	bd	1,00 [0,20; 4,93]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
Ból głowy	18,6	8/279 (3%)	1/280 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	8,03 [1,01; 63,77]	0,03 [0,004; 0,05]	39,84 [21,79; 231,99]	3/5
	25	8/279 (3%)	2/280 (1%)	2/280 (1%)	bd	4,01 [0,86; 18,74]	0,02 [-0,0004; 0,04]	NS	3/5
Wysypka	18,6	1/279 (<1%)	4/280 (1%)	4/280 (1%)	bd	0,25 [0,03; 2,23]	-0,01 [-0,03; 0,005]	NS	3/5
	25	2/279 (1%)	5/280 (2%)	5/280 (2%)	bd	0,40 [0,08; 2,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	3/5
Gorączka	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Astenia	18,6	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Kaszel	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Zapalenie nosogardzieli	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Zapalenie górnych dróg oddechowych	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Wydłużenie odcinka QTc >500 ms	12	0/279 (0%)	0/280 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	25	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Tabela 72.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – ciężkie działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem przeciwnowotworowym według klasyfikacji narządowej

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem stopnia 1–4										
Ogółem	14	11/279 (4%)	13/280 (5%)	bd	0,85 [0,39; 1,86]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	3/5		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14	6/279 (2%)	4/280 (1%)	bd	1,51 [0,43; 5,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	3/5		
Zaburzenia serca	14	3/279 (1%)	0/280 (0%)	bd	7,03 [0,36; 135,37]	0,01 [-0,003; 0,02]	NS	3/5		
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia ucha i błędnika	14	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia endokrynologiczne	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia żołądka i jelit	14	1/279 (<1%)	2/280 (1%)	bd	0,50 [0,05; 5,50]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	14	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Badania diagnostyczne	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	14	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotybin		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia układu nerwowego	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem stopnia 3–4										
Ogółem	14	7/279 (3%)	11/280 (4%)	bd	0,64 [0,25; 1,62]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	3/5		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14	6/279 (2%)	4/280 (1%)	bd	1,51 [0,43; 5,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	3/5		
Zaburzenia serca	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia ucha i błędnika	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia endokrynologiczne	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia żołądka i jelit	14	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Badania diagnostyczne	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia układu nerwowego	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		

Tabela 73. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu z imatynibem – nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotynib		Imatynib		RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Działania niepożądane stopnia 1–4									
↑ poziomu AST	14	112/279 (40%)	65/280 (23%)	bd	1,73 [1,34; 2,24]	0,17 [0,09; 0,25]	5,91 [4,08; 10,70]	3/5	

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
↑ poziomu ALT	14	184/279 (66%)	57/280 (20%)	bd	3,24 [2,53; 4,15]	0,46 [0,38; 0,53]	2,19 [1,89; 2,61]	3/5
↑ poziomu kreatyniny	14	13/279 (5%)	36/280 (13%)	bd	0,36 [0,20; 0,67]	-0,08 [-0,13; -0,04]	12,20 [7,79; 28,07]	3/5
↑ poziomu amylazy	14	42/279 (15%)	35/280 (13%)	bd	1,20 [0,79; 1,83]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	3/5
↑ poziomu lipazy	14	67/279 (24%)	30/280 (11%)	bd	2,24 [1,51; 3,33]	0,13 [0,07; 0,19]	7,52 [5,13; 14,05]	3/5
↑ poziomu glukozy	14	100/279 (36%)	57/280 (20%)	bd	1,76 [1,33; 2,33]	0,15 [0,08; 0,23]	6,46 [4,38; 12,28]	3/5
↓ poziomu fosforu	14	88/279 (32%)	126/280 (45%)	bd	0,70 [0,56; 0,87]	-0,13 [-0,21; -0,05]	7,43 [4,66; 18,25]	3/5
↑ poziomu fosfatazy alkalicznej	14	59/279 (21%)	92/280 (33%)	bd	0,64 [0,49; 0,85]	-0,12 [-0,19; -0,04]	8,54 [5,26; 22,65]	3/5
↑ poziomu bilirubiny	14	149/279 (53%)	27/280 (10%)	bd	5,54 [3,81; 8,06]	0,44 [0,37; 0,51]	2,29 [1,98; 2,71]	3/5
Działania niepożądane stopnia 3-4								
↑ poziomu AST	14	4/279 (1%)	3/280 (1%)	bd	1,34 [0,30; 5,92]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
	18,6	4/279 (1%)	3/280 (1%)	bd	1,34 [0,30; 5,92]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
	25	4/279 (1%)	3/280 (1%)	bd	1,34 [0,30; 5,92]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
↑ poziomu ALT	14	11/279 (4%)	7/280 (3%)	bd	1,58 [0,62; 4,01]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	3/5
	18,6	11/279 (4%)	7/280 (3%)	bd	1,58 [0,62; 4,01]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	3/5
	25	12/279 (4%)	7/280 (3%)	bd	1,72 [0,69; 4,31]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	3/5
↑ poziomu kreatyniny	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	18,6	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotynib n/N (%)	Imatynib n/N (%)	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
↑ poziomu amylazy	14	1/279 (<1%)	4/280 (1%)	bd	0,25 [0,03; 2,23]	-0,01 [-0,03; 0,005]	NS	3/5
	14	16/279 (6%)	9/280 (3%)	bd	1,78 [0,80; 3,97]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	3/5
↑ poziomu lipazy	18,6	20/279 (7%)	9/280 (3%)	bd	2,23 [1,03; 4,81]	0,04 [0,003; 0,08]	25,29 [13,13; 345,55]	3/5
	25	20/279 (7%)	9/280 (3%)	bd	2,23 [1,03; 4,81]	0,04 [0,003; 0,08]	25,29 [13,13; 345,55]	3/5
↑ poziomu glukozy	14	17/279 (6%)	0/280 (0%)	bd	35,13 [2,12; 581,24]	0,06 [0,03; 0,09]	16,41 [11,15; 31,10]	3/5
	18,6	17/279 (6%)	0/280 (0%)	bd	35,13 [2,12; 581,24]	0,06 [0,03; 0,09]	16,41 [11,15; 31,10]	3/5
↑ poziomu fosforu	25	17/279 (6%)	0/280 (0%)	bd	35,13 [2,12; 581,24]	0,06 [0,03; 0,09]	16,41 [11,15; 31,10]	3/5
	14	13/279 (5%)	21/280 (8%)	bd	0,62 [0,32; 1,22]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	3/5
↓ poziomu fosforu	18,6	13/279 (5%)	21/280 (8%)	bd	0,62 [0,32; 1,22]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	3/5
	14	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
↑ poziomu fosfatazy alkalicznej	18,6	0/279 (0%)	1/280 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	14	10/279 (4%)	1/280 (<1%)	bd	10,04 [1,29; 77,87]	0,03 [0,01; 0,06]	30,99 [18,12; 106,77]	3/5
↑ poziomu bilirubiny	18,6	10/279 (4%)	1/280 (<1%)	bd	10,04 [1,29; 77,87]	0,03 [0,01; 0,06]	30,99 [18,12; 106,77]	3/5
	25	10/279 (4%)	1/280 (<1%)	bd	10,04 [1,29; 77,87]	0,03 [0,01; 0,06]	30,99 [18,12; 106,77]	3/5
↓ poziomu albumin	18,6	0/279 (0%)	0/280 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
↑ poziomu potasu	18,6	6/279 (2%)	4/280 (1%)	bd	1,51 [0,43; 5,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	3/5
↓ poziomu potasu	18,6	1/279 (<1%)	3/280 (1%)	bd	0,33 [0,04; 3,20]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Nilotynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
↓ poziomu sodu	18,6	1/279 (<1%)	1/280 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
↓ poziomu wapnia	18,6	1/279 (<1%)	0/280 (0%)	bd	3,01 [0,12; 73,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		

18.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania dazatynibu z imatynibem

Tabela 74. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania dazatynibu z imatynibem

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
S0325	12	58/99 (59%)	39/90 (43%)	0,042	1,35 [1,01; 1,80]	0,15 [0,01; 0,29]	6,56 [3,41; 87,16]	2/5		
MMR w danym punkcie czasowym										
MMR skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)										
DASISION	3	21/259 (8%)	1/260 (0%)	bd	21,08 [2,86; 155,57]	0,08 [0,04; 0,11]	12,95 [8,98; 23,17]	3/5		
DASISION	6	70/259 (27%)	21/260 (8%)	bd	3,35 [2,12; 5,28]	0,19 [0,13; 0,25]	5,28 [3,95; 7,93]	3/5		
DASISION	9	101/259 (39%)	47/260 (18%)	bd	2,16 [1,60; 2,91]	0,21 [0,13; 0,28]	4,78 [3,51; 7,49]	3/5		
DASISION	12	119/259 (46%)	73/260 (28%)	<0,0001	1,64 [1,29; 2,07]	0,18 [0,10; 0,26]	5,60 [3,84; 10,31]	3/5		
DASISION	24	165/259 (64%)	120/260 (46%)	<0,0001	1,38 [1,18; 1,62]	0,18 [0,09; 0,26]	5,70 [3,85; 10,96]	3/5		

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
CMR⁴ w danym punkcie czasowym								
S0325	12	27/99 (27%)	18/90 (20%)	0.31	1,36 [0,81; 2,30]	0,07 [-0,05; 0,19]	NS	2/5
CMR⁴ skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)								
DASISION	18	34/259 (13%)	18/260 (7%)	bd	1,90 [1,10; 3,27]	0,06 [0,01; 0,11]	16,12 [8,81; 94,09]	3/5
DASISION	24	75/259 (29%)	49/260 (19%)	bd	1,54 [1,12; 2,11]	0,10 [0,03; 0,17]	9,89 [5,75; 35,41]	3/5
CMR^{4,5} w danym punkcie czasowym								
S0325	12	21/99 (21%)	13/90 (14%)	0.26	1,47 [0,78; 2,76]	0,07 [-0,04; 0,18]	NS	2/5
CMR^{4,5} skumulowany (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny)								
DASISION	24	44/259 (17%)	22/260 (8%)	0.002	2,01 [1,24; 3,25]	0,09 [0,03; 0,14]	11,73 [7,03; 35,23]	3/5
CCgR skumulowane (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny, potwierdzone w podwójnym badaniu)								
DASISION	12	199/259 (77%)	172/260 (66%)	0.007	1,16 [1,04; 1,30]	0,11 [0,03; 0,18]	9,36 [5,44; 33,70]	3/5
DASISION	18	202/259 (78%)	182/260 (70%)	0.0366	1,11 [1,01; 1,23]	0,08 [0,005; 0,16]	12,51 [6,45; 209,81]	3/5
DASISION	24	208/259 (80%)	193/260 (74%)	bd	1,08 [0,99; 1,19]	0,06 [-0,01; 0,13]	NS	3/5
CCgR skumulowane (w dowolnym punkcie czasowym do momentu oceny, na podstawie pojedynczego badania)								
DASISION	3	140/259 (54%)	80/260 (31%)	bd	1,76 [1,42; 2,18]	0,23 [0,15; 0,32]	4,29 [3,17; 6,66]	3/5
DASISION	6	189/259 (73%)	154/260 (59%)	bd	1,23 [1,09; 1,40]	0,14 [0,06; 0,22]	7,28 [4,59; 17,59]	3/5
DASISION	9	202/259 (78%)	174/260 (67%)	bd	1,17 [1,05; 1,30]	0,11 [0,03; 0,19]	9,03 [5,35; 29,05]	3/5

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
DASISION	12	216/259 (83%)	186/260 (72%)	0,001	1,17 [1,06; 1,28]	0,12 [0,05; 0,19]	8,43 [5,27; 21,08]	3/5		
DASISION	24	223/259 (86%)	213/260 (82%)	0,0002	1,05 [0,97; 1,13]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	3/5		
S0325	12	55/67 (82%)	40/58 (69%)	0,097	1,19 [0,97; 1,46]	0,13 [-0,02; 0,28]	NS	2/5		
Progresja AP/BP										
DASISION	14	5/259 (2%)	9/260 (3%)	bd	0,56 [0,19; 1,64]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	3/5		
DASISION	18	6/259 (2%)	9/260 (3%)	bd	0,67 [0,24; 1,85]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	3/5		
DASISION ^p	24	6/259 (2%)	13/260 (5%)	bd	0,46 [0,18; 1,20]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS	3/5		
DASISION	24	9/259 (4%)	15/260 (6%)	bd	0,60 [0,27; 1,35]	-0,02 [-0,06; 0,01]	NS	3/5		
Przeżycie wolne od progresji										
DASISION	12	(96%)	(97%)	bd	bd	bd	bd	3/5		
DASISION	18	(94,9%)	(93,7%)	bd	bd	bd	bd	3/5		
DASISION	24	(93,7%)	(92,1%)	bd	bd	bd	bd	3/5		
S0325	12	(99%)	(96%)	0,20	bd	bd	bd	2/5		
S0325	24	(96%)	(95%)	bd	bd	bd	bd	2/5		
Przeżycie całkowite										
DASISION	12	(97%)	(99%)	bd	bd	bd	bd	3/5		
DASISION	18	(96,0%)	(97,9%)	bd	bd	bd	bd	3/5		

Badanie	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
DASISION	24	(95,3%)	(95,2%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/5
S0325	12	(100%)	(99%)	0,65	bd	bd	bd	bd	bd	2/5
S0325	24	(97%)	(98%)	0,55	bd	bd	bd	bd	bd	2/5
Zgony ogółem										
DASISION	14	10/258 (4%)	6/258 (2%)	bd	1,67 [0,61; 4,52]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	NS	NS	3/5
DASISION	24	16/258 (6%)	14/258 (5%)	bd	1,14 [0,57; 2,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	NS	NS	3/5
S0325	24	3/123 (2%)	4/123 (3%)	bd	0,75 [0,17; 3,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	NS	NS	2/5
Zgony z powodu progresji PBSz										
DASISION	24 mies.	8/258 (3%)	10/258 (4%)	bd	0,80 [0,32; 1,99]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	NS	NS	3/5
Zgony z powodu zawatu serca										
DASISION	12	2/258 (<1%)	1/258 (<1%)	bd	2,00 [0,18; 21,92]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	NS	NS	3/5

a) rezultat potwierdzony dodatkowym badaniem, b) w okresie leczenia, bez okresu follow-up

Tabela 75.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – przerwanie leczenia

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
DASISION	14	40/258 (16%)	48/258 (19%)	bd	0,83 [0,57; 1,22]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS	NS	NS	3/5
Przerwanie leczenia ogółem										

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
DASISION	24	59/258 (23%)	64/258 (25%)	bd	0,92 [0,68; 1,26]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS	3/5
S0325	24	44/122 (36%)	66/123 (54%)	bd	0,67 [0,50; 0,90]	-0,18 [-0,30; -0,05]	5,68 [3,35; 18,75]	2/5
Przerwanie leczenia z powodu AE								
DASISION	14	16/258 (6%)	12/258 (5%)	bd	1,33 [0,64; 2,76]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	3/5
DASISION	24	23/258 (9%)	13/258 (5%)	bd	1,77 [0,92; 3,42]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	3/5
S0325	24	19/122 (16%)	15/123 (12%)	bd	1,28 [0,68; 2,40]	0,03 [-0,05; 0,12]	NS	2/5
Przerwanie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem								
DASISION	14	13/258 (5%)	11/258 (4%)	bd	1,18 [0,54; 2,59]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	3/5
DASISION	18	15/258 (6%)	11/258 (4%)	bd	1,36 [0,64; 2,91]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	3/5
DASISION	24	18/258 (7%)	12/258 (5%)	bd	1,50 [0,74; 3,05]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	3/5
Przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia leczenia lub odpowiedzi suboptymalnej								
DASISION	14	6/258 (2%)	10/258 (4%)	bd	0,60 [0,22; 1,63]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	3/5
DASISION	18	6/258 (2%)	11/258 (4%)	bd	0,55 [0,20; 1,45]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	3/5
DASISION	24	8/258 (3%)	11/258 (4%)	bd	0,73 [0,30; 1,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	3/5
Kontynuacja leczenia								
DASISION	14	236/282 (84%)	224/283 (79%)	bd	1,05 [0,97; 1,13]	0,04 [-0,03; 0,1]	NS	3/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
DASISION	24	199/258 (77%)	194/258 (75%)	bd	1,03 [0,93; 1,13]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS	3/5

Tabela 76.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-4 z podziałem na rodzaj zdarzenia

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Anemia								
DASISION	14	232/258 (90%)	217/258 (84%)	bd	1,07 [0,9999; 1,14]	0,06 [0,0004; 0,12]	17,20 [8,63; 2840,61]	3/5
S0325	12	85/122 (70%)	84/123 (68%)	bd	1,02 [0,86; 1,21]	0,01 [-0,10; 0,13]	NS	2/5
Trombocytopenia								
DASISION	14	181/258 (70%)	160/258 (62%)	bd	1,13 [0,999; 1,28]	0,08 [0,000002; 0,16]	12,29 [6,14; 507000,29]	3/5
S0325	12	70/122 (57%)	41/123 (33%)	bd	1,72 [1,28; 2,31]	0,24 [0,12; 0,36]	4,16 [2,77; 8,37]	2/5
Neutropenia								
DASISION	14	168/258 (65%)	150/258 (58%)	bd	1,12 [0,98; 1,28]	0,07 [-0,01; 0,15]	NS	3/5
S0325	12	45/122 (37%)	46/123 (37%)	bd	0,99 [0,71; 1,37]	-0,01 [-0,13; 0,12]	NS	2/5
Retencja płynów								
DASISION	14	49/258 (19%)	108/258 (42%)	bd	0,45 [0,34; 0,61]	-0,23 [-0,31; -0,15]	4,37 [3,27; 6,59]	3/5
	18	59/258 (23%)	111/258 (43%)	bd	0,53 [0,41; 0,69]	-0,20 [-0,28; -0,12]	4,96 [3,56; 8,17]	3/5

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
	25	65/258 (25%)	112/258 (43%)	bd	0,58 [0,45; 0,75]	-0,18 [-0,26; -0,10]	5,49 [3,81; 9,83]	3/5
Wyсіęk optycznowy								
DASISION	14	26/258 (10%)	0/258 (0%)	bd	53,00 [3,25; 865,08]	0,10 [0,06; 0,14]	9,92 [7,24; 15,75]	3/5
	18	31/258 (12%)	0/258 (0%)	bd	63,00 [3,88; 1024,07]	0,12 [0,08; 0,16]	8,32 [6,24; 12,50]	3/5
	25	37/258 (14%)	0/258 (0%)	bd	75,00 [4,63; 1214,87]	0,14 [0,10; 0,19]	6,97 [5,35; 9,99]	3/5
S0325	12	14/122 (11%)	2/123 (2%)	bd	7,06 [1,64; 30,40]	0,10 [0,04; 0,16]	10,15 [6,28; 26,54]	2/5
Obrzęk powierzchowny								
DASISION	14	23/258 (9%)	93/258 (36%)	bd	0,25 [0,16; 0,38]	-0,27 [-0,34; -0,20]	3,69 [2,95; 4,92]	3/5
	18	26/258 (10%)	93/258 (36%)	bd	0,28 [0,19; 0,42]	-0,26 [-0,33; -0,19]	3,85 [3,04; 5,25]	3/5
	25	28/258 (11%)	93/258 (36%)	bd	0,30 [0,20; 0,44]	-0,25 [-0,32; -0,18]	3,97 [3,11; 5,49]	3/5
Obrzęk uogólniony								
DASISION	18	8/258 (3%)	18/258 (7%)	bd	0,44 [0,20; 1,004]	-0,04 [-0,08; -0,001]	25,80 [13,10; 861,61]	3/5
Obrzęk ogółem								
S0325	12	24/122 (20%)	59/123 (48%)	bd	0,41 [0,27; 0,61]	-0,28 [-0,40; -0,17]	3,53 [2,53; 5,88]	2/5
Zastoinowa niewydolność serca								
DASISION	18	5/258 (2%)	3/258 (1%)	bd	1,67 [0,40; 6,90]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Wyсіęk osterdżiowy								
DASISION	14	5/258 (2%)	1/258 (<1%)	bd	5,00 [0,59; 42,50]	0,02 [-0,003; 0,03]	NS	3/5
Nadciśnienie płucne								
DASISION	18	3/258 (1%)	0/258 (0%)	bd	7,00 [0,36; 134,84]	0,01 [-0,003; 0,03]	NS	3/5
	25	3/258 (1%)	0/258 (0%)	bd	7,00 [0,36; 134,84]	0,01 [-0,003; 0,03]	NS	3/5
Obrzęk płuc								
DASISION	18	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	bd	3,00 [0,12; 73,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Pozostałe obrzęki								
DASISION	14	13/258 (5%)	21/258 (8%)	bd	0,62 [0,32; 1,21]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	3/5
Krwawienia ogółem								
DASISION	14	13/258 (5%)	12/258 (5%)	bd	1,08 [0,50; 2,33]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	3/5
	18	15/258 (6%)	13/258 (5%)	bd	1,15 [0,56; 2,38]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	3/5
Krwawienia z przewodu pokarmowego								
DASISION	18	5/258 (2%)	1/258 (<1%)	bd	5,00 [0,59; 42,50]	0,02 [-0,003; 0,03]	NS	3/5
Krwawienia do układu nerwowego								
DASISION	18	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Inne krwawienia^a								
DASISION	18	13/258 (5%)	12/258 (5%)	bd	1,08 [0,50; 2,33]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	3/5
Bóle kostno-mięśniowe								
DASISION	14	28/258 (11%)	36/258 (14%)	bd	0,78 [0,49; 1,24]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	3/5
	18	31/258 (12%)	41/258 (16%)	bd	0,76 [0,49; 1,17]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	3/5
Zapalenie mięśni								
DASISION	14	10/258 (4%)	44/258 (17%)	bd	0,23 [0,12; 0,44]	-0,13 [-0,18; -0,08]	7,59 [5,45; 12,47]	3/5
	18	10/258 (4%)	49/258 (19%)	bd	0,20 [0,11; 0,39]	-0,15 [-0,20; -0,10]	6,62 [4,89; 10,22]	3/5
Biegunka								
DASISION	14	44/258 (17%)	44/258 (17%)	bd	1,00 [0,68; 1,46]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS	3/5
	18	46/258 (18%)	49/258 (19%)	bd	0,94 [0,65; 1,35]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	3/5
	25	50/258 (19%)	54/258 (21%)	bd	0,93 [0,66; 1,31]	-0,02 [-0,08; 0,05]	NS	3/5
S0325	12	41/122 (34%)	49/123 (40%)	bd	0,84 [0,61; 1,17]	-0,06 [-0,18; 0,06]	NS	2/5
Wymioty								
DASISION	14	13/258 (5%)	26/258 (10%)	bd	0,50 [0,26; 0,95]	-0,05 [-0,10; -0,005]	19,85 [10,44; 200,74]	3/5
	18	13/258 (5%)	26/258 (10%)	bd	0,50 [0,26; 0,95]	-0,05 [-0,10; -0,005]	19,85 [10,44; 200,74]	3/5
	25	13/258 (5%)	27/258 (10%)	bd	0,48 [0,25; 0,91]	-0,05 [-0,10; -0,01]	18,43 [9,98; 119,68]	

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
S0325	12	19/122 (16%)	23/123 (19%)	bd	0,83 [0,48; 1,45]	-0,03 [-0,13; 0,06]	NS	2/5		
Zmęczenie										
DASISION	14	21/258 (8%)	26/258 (10%)	bd	0,81 [0,47; 1,40]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	3/5		
	18	21/258 (8%)	28/258 (11%)	bd	0,75 [0,44; 1,29]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	3/5		
	25	22/258 (9%)	28/258 (11%)	bd	0,79 [0,46; 1,34]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	3/5		
S0325	12	61/122 (50%)	63/123 (51%)	bd	0,98 [0,76; 1,25]	-0,01 [-0,14; 0,11]	NS	2/5		
Bóle mięśniowe										
DASISION	14	15/258 (6%)	31/258 (12%)	bd	0,48 [0,27; 0,87]	-0,06 [-0,11; -0,01]	16,13 [9,02; 26,14]	3/5		
	18	15/258 (6%)	31/258 (12%)	bd	0,48 [0,27; 0,87]	-0,06 [-0,11; -0,01]	16,13 [9,02; 26,14]	3/5		
	25	57/258 (22%)	101/258 (39%)	bd	0,56 [0,43; 0,74]	-0,17 [-0,25; -0,09]	5,86 [4,02; 10,83]	3/5		
S0325	12	12/122 (10%)	44/123 (36%)	bd	0,27 [0,15; 0,49]	-0,26 [-0,36; -0,16]	3,86 [2,78; 6,27]	2/5		
Nudności										
DASISION	14	21/258 (8%)	52/258 (20%)	bd	0,40 [0,25; 0,65]	-0,12 [-0,18; -0,06]	8,32 [5,57; 16,42]	3/5		
	18	23/258 (9%)	54/258 (21%)	bd	0,43 [0,27; 0,67]	-0,12 [-0,18; -0,06]	8,32 [5,53; 16,79]	3/5		
	25	26/258 (10%)	60/258 (23%)	bd	0,43 [0,28; 0,66]	-0,13 [-0,20; -0,07]	7,59 [5,13; 14,60]	3/5		
S0325	12	32/122 (26%)	59/123 (48%)	bd	0,55 [0,39; 0,78]	-0,22 [-0,34; -0,10]	4,60 [2,98; 10,05]	2/5		

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Ból głowy								
DASISION	14	31/258 (12%)	26/258 (10%)	bd	1,19 [0,73; 1,95]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5
	18	31/258 (12%)	26/258 (10%)	bd	1,19 [0,73; 1,95]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5
	25	33/258 (13%)	28/258 (11%)	bd	1,18 [0,73; 1,89]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	3/5
S0325	12	34/122 (28%)	19/123 (15%)	bd	1,80 [1,09; 2,98]	0,12 [0,02; 0,23]	8,05 [4,42; 45,06]	2/5
Wysypka								
DASISION	14	28/258 (11%)	44/258 (17%)	bd	0,64 [0,41; 0,99]	-0,06 [-0,12; -0,002]	16,13 [8,23; 406,63]	3/5
	18	28/258 (11%)	44/258 (17%)	bd	0,64 [0,41; 0,99]	-0,06 [-0,12; -0,002]	16,13 [8,23; 406,63]	3/5
	25	29/258 (11%)	45/258 (17%)	bd	0,64 [0,42; 0,99]	-0,06 [-0,12; -0,002]	16,13 [8,18; 564,96]	3/5
S0325	12	40/122 (33%)	34/123 (28%)	bd	1,19 [0,81; 1,74]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS	2/5
Wydłużenie odcinka QTc								
S0325	12	2/122 (2%)	1/123 (1%)	bd	2,02 [0,19; 21,95]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	2/5
Kardiologiczne działania niepożądane								
DASISION	25	17/258 (7%)	14/258 (5%)	bd	1,21 [0,61; 2,41]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	2/5
Infekcje								
DASISION	25	27/258 (10%)	18/258 (7%)	bd	1,50 [0,85; 2,65]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	2/5

Tabela 77.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Anemia								
DASISION	14	26/258 (10%)	18/258 (7%)	bd	1,44 [0,81; 2,57]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	3/5
	18	28/258 (11%)	18/258 (7%)	bd	1,56 [0,88; 2,74]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	3/5
	25	29/258 (11%)	20/258 (8%)	bd	1,45 [0,84; 2,50]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS	3/5
	24	12/122 (10%)	5/123 (4%)	bd	2,42 [0,88; 6,66]	0,06 [-0,01; 0,12]	NS	2/5
Trombocytopenia								
DASISION	14	49/258 (19%)	26/258 (10%)	bd	1,88 [1,21; 2,94]	0,09 [0,03; 0,15]	11,22 [6,69; 34,70]	3/5
	18	49/258 (19%)	26/258 (10%)	bd	1,88 [1,21; 2,94]	0,09 [0,03; 0,15]	11,22 [6,69; 34,70]	3/5
	25	50/258 (19%)	29/258 (11%)	bd	1,72 [1,13; 2,63]	0,08 [0,02; 0,14]	12,29 [6,99; 50,88]	3/5
	24	22/122 (18%)	10/123 (8%)	bd	2,22 [1,10; 4,49]	0,10 [0,02; 0,18]	10,10 [5,48; 64,77]	2/5
Neutropenia								
DASISION	14	54/258 (21%)	52/258 (20%)	bd	1,04 [0,74; 1,46]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	3/5
	18	57/258 (22%)	52/258 (20%)	bd	1,10 [0,78; 1,53]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS	3/5
	25	61/258 (24%)	53/258 (21%)	bd	1,15 [0,83; 1,59]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	3/5
	24	18/122 (15%)	15/123 (12%)	bd	1,21 [0,64; 2,29]	0,03 [-0,06; 0,11]	NS	2/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Limfopenia								
S0325	24	3/122 (2%)	1/123 (1%)	bd	3,02 [0,32; 28,68]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	2/5
Liczba leukocytów								
S0325	24	3/122 (2%)	3/123 (2%)	bd	1,01 [0,21; 4,90]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	2/5
Gorączka neutropeniczna								
S0325	24	3/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	7,06 [0,37; 135,19]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	2/5
Retencja płynów								
DASISION	14	3/258 (1%)	3/258 (1%)	bd	1,00 [0,20; 4,91]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
	18	3/258 (1%)	3/258 (1%)	bd	1,00 [0,20; 4,91]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
	25	4/258 (2%)	2/258 (1%)	bd	2,00 [0,37; 10,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	3/5
Wysięk opłucnowy								
DASISION	14	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	18	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	bd	3,00 [0,12; 73,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	25	2/258 (1%)	0/258 (0%)	bd	5,00 [0,24; 103,64]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
S0325	24	3/122 (2%)	1/123 (1%)	bd	3,02 [0,32; 28,68]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	2/5
Obrzęk powierzchniowy								
DASISION	14	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
	18	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	25	0/258 (0%)	1/258 (0%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Obrzęk w obrębie głowy i szyi										
S0325	24	0/122 (0%)	2/123 (2%)	bd	0,20 [0,01; 4,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	2/5		
Obrzęk kończyny										
S0325	24	1/122 (1%)	1/123 (1%)	bd	1,01 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	2/5		
Obrzęk uogólniony										
DASISION	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory										
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5		
Zastoinowa niewydolność serca										
DASISION	18	1/258 (<1%)	1/258 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
Zatrzymanie akcji serca										
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5		
Wysiłek osierdziowy										
DASISION	18	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	bd	3,00 [0,12; 73,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
S0325	24	3/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	7,06 [0,37; 135,19]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	2/5		

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Skurcz oskrzeli								
S0325	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5
Nadciśnienie płucne								
DASISION	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Nadciśnienie								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Obrzęk płuc								
DASISION	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Pozostałe obrzęki								
DASISION	14	3/258 (1%)	1/258 (<1%)	bd	3,00 [0,31; 28,65]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
Krwawienia ogółem								
DASISION	14	1/258 (<1%)	2/258 (1%)	bd	0,50 [0,05; 5,48]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
	18	3/258 (1%)	3/258 (1%)	bd	1,00 [0,20; 4,91]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
	25	2/258 (1%)	3/258 (1%)	bd	0,67 [0,11; 3,96]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
Krwawienia z przewodu pokarmowego								
DASISION	18	3/258 (1%)	0/258 (0%)	bd	7,00 [0,36; 134,84]	0,01 [-0,003; 0,03]	NS	3/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Krwawienia do układu nerwowego								
DASISION	18	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Inne krwawienia^a								
DASISION	18	0/258 (0%)	3/258 (1%)	bd	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	3/5
Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego								
S0325	24	2/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	5,04 [0,24; 103,92]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	2/5
Ból kostno-mięśniowy								
DASISION	14	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	18	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Zapalenie mięśni								
DASISION	14	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	18	0/258 (0%)	1/258 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	-0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
Biegunka								
DASISION	14	1/258 (<1%)	3/258 (1%)	bd	0,33 [0,03; 3,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
	18	1/258 (<1%)	3/258 (1%)	bd	0,33 [0,03; 3,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
S0325	25	1/258 (<1%)	3/258 (1%)	bd	0,33 [0,03; 3,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
	24	6/122 (5%)	2/123 (2%)	bd	3,02 [0,62; 14,69]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	2/5
Ból brzucha								
S0325	24	2/122 (2%)	1/123 (1%)	bd	2,02 [0,19; 21,95]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	2/5
Odwodnienie								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Wymioty								
DASISION	14	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	25	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Zapalenie jelita grubego								
S0325	24	2/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	5,04 [0,24; 103,92]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	2/5
Zaparcia								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Zwiększenie masy ciała								
S0325	24	2/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	5,04 [0,24; 103,92]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	2/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Zmęczenie										
DASISION	14	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	bd	3,00 [0,12; 73,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	18	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	bd	3,00 [0,12; 73,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	25	1/258 (<1%)	0/258 (0%)	bd	3,00 [0,12; 73,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
S0325	24	1/122 (1%)	1/123 (1%)	bd	1,01 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	2/5		
Duszność										
S0325	24	7/122 (0%)	2/123 (1%)	bd	3,53 [0,75; 16,65]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	2/5		
Uderzenia gorąca										
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5		
Zawroty głowy										
S0325	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5		
Bóle mięśniowe										
DASISION	14	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	25	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
S0325	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5		

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Ból pleców								
S0325	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5
Ból kości								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Ból stawów								
S0325	24	1/122 (1%)	2/123 (2%)	bd	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	2/5
Ból głowy								
DASISION	14	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
	25	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5
S0325	24	3/122 (2%)	3/123 (2%)	bd	1,01 [0,21; 4,90]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	2/5
Inny ból								
S0325	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5
Neuropatia ruchowa								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Neuropatia nerwów czuciowych								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Nudności										
DASISION	14	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	18	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	25	0/258 (0%)	0/258 (0%)	bd	1,00 [0,02; 50,21]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5		
Świąd										
S0325	24	0/122 (0%)	2/123 (2%)	bd	0,20 [0,01; 4,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	2/5		
Wysypka										
DASISION	14	0/258 (0%)	3/258 (1%)	bd	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	3/5		
	18	0/258 (0%)	3/258 (1%)	bd	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	3/5		
	25	0/258 (0%)	3/258 (1%)	bd	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	3/5		
S0325	24	0/122 (0%)	2/123 (2%)	bd	0,20 [0,01; 4,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	2/5		
Wydłużenie odcinka QTc > 500 ms										
DASISION	14	1/258 (<1%)	1/258 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	3/5		
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5		
Łzawienie oczu										
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5		

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Odwartwienie siatkówki								
S0325	24	0/122 (0%)	1/123 (1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	2/5
Zaburzenia widzenia								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Infekcja krwi (3–4 ANC)								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Zapalenie płuc (0–2 ANC)								
S0325	24	2/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	5,04 [0,24; 103,92]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	2/5
Zapalenie płuc (0–2 ANC) – zatoki								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Zapalenie płuc (3–4 ANC)								
S0325	24	2/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	5,04 [0,24; 103,92]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	2/5
Zapalenie płuc (niesklasyfikowane) – zatoki								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Ból płuc (klatki piersiowej / tułowia)								
S0325	24	1/122 (1%)	1/123 (1%)	bd	1,01 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	2/5

Badanie	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
Inne dolegliwości układu oddechowego								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Zapalenie śluzówki jamy ustnej								
S0325	24	0/122 (0%)	2/123 (2%)	bd	0,20 [0,01; 4,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	2/5
Zapalenie śluzówki pochwy								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
Zapalenie moczny								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5

a) w tym: krwawienia spojówki, uszu, oka, dżiąseł, macicy, pochwy, krwiaki i inne; ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (*absolute neutrophil count*)

Tabela 78.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem – nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych w stopniu 3. i 4.

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
↑ poziomu AST								
DASISION	18	1/258 (<1%)	2/258 (1%)	bd	0,50 [0,05; 5,48]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
	25	1/258 (<1%)	2/258 (1%)	bd	0,50 [0,05; 5,48]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	3/5
S0325	24	1/122 (1%)	2/123 (2%)	bd	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	2/5

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib		Imatynib		Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
↑ poziomu ALT										
DASISION	18	1/258 (<1%)	3/258 (1%)	bd	0,33 [0,03; 3,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	3/5		
	25	1/258 (<1%)	4/258 (2%)	bd	0,25 [0,03; 2,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	3/5		
	24	1/122 (1%)	3/123 (2%)	bd	0,34 [0,04; 3,19]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	2/5		
↑ poziomu kreatyniny										
DASISION	18	1/258 (<1%)	2/258 (1%)	bd	0,50 [0,05; 5,48]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS	3/5		
	25	3/258 (1%)	2/258 (1%)	bd	1,50 [0,25; 8,90]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	3/5		
	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5		
↓ poziomu fosforu										
DASISION	14	10/258 (4%)	54/258 (21%)	bd	0,19 [0,10; 0,36]	-0,16 [-0,23; -0,12]	5,86 [4,43; 8,65]	3/5		
	18	13/258 (5%)	62/258 (24%)	bd	0,21 [0,12; 0,37]	-0,19 [-0,25; -0,13]	5,27 [4,02; 7,61]	3/5		
	25	17/258 (7%)	64/258 (25%)	bd	0,27 [0,16; 0,44]	-0,18 [-0,24; -0,12]	5,49 [4,12; 8,24]	3/5		
S0325	24	1/122 (1%)	1/123 (1%)	bd	1,01 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	2/5		
↑ poziomu bilirubiny										
DASISION	18	3/258 (1%)	0/258 (0%)	bd	7,00 [0,36; 134,84]	0,01 [-0,003; 0,03]	NS	3/5		
	25	3/258 (1%)	0/258 (0%)	bd	7,00 [0,36; 134,84]	0,01 [-0,003; 0,03]	NS	3/5		

Działanie niepożądane	Okres obserwacji	Dazatynib	Imatynib	Wartość p	RR/RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
		n/N (%)	n/N (%)					
↓ poziomu potasu								
DASISION	18	0/258 (0%)	6/258 (2%)	bd	0,08 [0,00; 1,36]	-0,02 [-0,04; -0,003]	43,00 [23,19; 294,67]	3/5
	25	0/258 (0%)	6/258 (2%)	bd	0,08 [0,004; 1,36]	-0,02 [-0,04; -0,003]	43,00 [23,19; 294,67]	3/5
S0325	24	1/122 (1%)	2/123 (2%)	bd	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	2/5
↑ poziomu potasu								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
↓ poziomu wapnia								
DASISION	18	8/258 (3%)	5/258 (2%)	bd	1,60 [0,53; 4,83]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
	25	8/258 (3%)	5/258 (2%)	bd	1,60 [0,53; 4,83]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
↑ poziomu sodu								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5
↑ poziomu glukozy								
S0325	24	3/122 (2%)	0/123 (0%)	bd	7,06 [0,37; 135,19]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	2/5
Inne nieprawidłowości metaboliczne / laboratoryjne								
S0325	24	1/122 (1%)	0/123 (0%)	bd	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	2/5

18.7. Wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325

Tabela 79.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla skuteczności

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
MMR na końcu okresu obserwacji	12	2,74 [1,90; 3,95]	22%	1,85 [1,04; 3,30]	43%	1,48 [0,75; 2,93]	N
CMR ⁴ na końcu okresu obserwacji	12	3,23 [1,62; 6,62]	4%	1,50 [0,76; 2,96]	20%	2,18 [0,82; 5,81]	N
CMR ^{4,5} na końcu okresu obserwacji	12	12,53 [1,62; 97,05]	0%	1,59 [0,75; 3,41]	14%	7,86 [0,88; 69,76]	N

GR – ocena w skali GRADE: N – niska.

Tabela 80.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla przedwczesnego przerwania terapii

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Utrata z powodu AE	25	0,79 [0,45; 1,34]	11%	1,58 [0,95; 2,61]	7%	0,50 [0,24; 1,06]	N

GR – ocena w skali GRADE: N – niska.

Tabela 81.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu od 1 do 4

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Anemia	14	0,68 [0,48; 0,95]	47%	1,35 [0,93; 1,97]	79%	0,50 [0,30; 0,83]	Ś
Trombocytopenia ^a	14	0,72 [0,52; 1,01]	56%	1,91 [1,04; 3,53]	53%	0,38 [1,89; 0,76]	Ś
Trombocytopenia ^b	14	0,72 [0,52; 1,01]	56%	1,77 [1,32; 2,39]	53%	0,41 [0,26; 0,64]	Ś
Neutropenia	14	0,36 [0,26; 0,51]	68%	1,21 [0,91; 1,63]	51%	0,30 [0,19; 0,47]	Ś
Biegunka	14	0,31 [0,19; 0,53]	21%	0,89 [0,63; 1,25]	24%	0,35 [0,19; 0,66]	Ś
Wymioty	14	0,29 [0,15; 0,56]	14%	0,62 [0,38; 0,99]	13%	0,47 [0,21; 1,06]	N
Zmęczenie	14	1,41 [0,79; 2,52]	8%	0,88 [0,60; 1,30]	23%	1,60 [0,80; 3,20]	N

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Bóle mięśniowe	14	0,96 [0,55; 1,68]	10%	0,30 [0,19; 0,49]	20%	3,16 [1,53; 6,55]	N
Nudności	14	0,29 [0,19; 0,46]	31%	0,37 [0,25; 0,54]	29%	0,79 [0,44; 1,43]	N
Ból głowy	14	1,82 [1,05; 3,13]	8%	1,57 [0,92; 2,69]	12%	1,16 [0,54; 2,49]	N
Wysypka	14	3,45 [2,21; 5,40]	11%	0,84 [0,58; 1,22]	20%	4,09 [2,29; 7,31]	Ś

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia; wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione; a) dla porównania DAS i IM użyto modelu losowego; b) dla porównania DAS i IM użyto modelu stałego.

Tabela 82.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	GR
Anemia	25	0,71 [0,31; 1,62]	5%	1,72 [1,02; 2,90]	6	0,41 [0,15; 1,09]	N
Trombocyto-penia	25	1,23 [0,7067, 2,18]	9%	2,05 [1,35; 3,12]	10%	0,60 [0,30; 1,22]	N
Neutropenia	25	0,50 [0,32; 0,80]	21%	1,21 [0,84; 1,74]	17	0,42 [0,23; 0,75]	Ś

GR – ocena w skali GRADE: Ś – średnia, N – niska; wynik istotny statystycznie został pogrubiony.

Tabela 83.
Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem dla zaburzeń biochemicznych w stopniu 3. lub 4.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	NIL vs IM		DAS vs IM		NIL vs DAS	
		OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	Rk	OR [CI95%]	G.
↑ poziomu ALT	25	1,75 [0,68; 4,52]	3%	0,28 [0,06; 1,37]	2	6,20 [0,98; 39,08]	N
↑ poziomu AST	25	1,34 [0,30; 6,06]	1%	0,50 [0,09; 2,74]	1%	2,69 [0,28; 26,16]	N

GR – ocena w skali GRADE: N – niska.

18.8. Charakterystyka i wyniki badania klinicznego z randomizacją nieuwzględnionego w analizie klinicznej

Badanie NordCML006 jest wieloośrodkową, randomizowaną próbą kliniczną, dotyczącą porównania dazatynibu w dawce 100 mg z imatynibem w dawce 400 mg, której wyniki opublikowano dotychczas wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (grudzień 2012; 53rd ASH Annual Meeting and Exposition). [67]

Badanie NordCML006 zostało zaprojektowane w celu oceny odsetka komórek Ph+ we frakcjach komórek CD34+CD38- oraz CD34+CD38+ po 6 miesiącach przyjmowania terapii. Odsetek komórek Ph+ we frakcji komórek macierzystych, a także odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź molekularną oraz cytogenetyczną były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

W badaniu uczestniczyło 46 nowo zdiagnozowanych pacjentów w fazie przewlekłej PBSz, których przydzielono losowo do grup terapeutycznych w stosunku 1:1. Nie podano szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia ani informacji pozwalających na przeprowadzenie krytycznej oceny wiarygodności (m.in. brak informacji o metodzie randomizacji, ukryciu kodu randomizacji itd.). Pięciu spośród 22 pacjentów zrandomizowanych do ramienia dazatynibu przedwcześnie przerwało leczenie, w tym 4 osoby z powodu działań niepożądanych (głównie wysięk płucnowy) oraz 1 osoba z powodu suboptymalnej odpowiedzi na leczenie. Trzy osoby spośród 24 zrandomizowanych do ramienia imatynibu przerwało leczenie z powodu progresji do kryzy blastycznej, wystąpienia działania niepożądanego oraz zdiagnozowania innego nowotworu.

Analiza skuteczności przeprowadzona została na pacjentach, którzy kontynuowali leczenie po 12 miesiącach trwania badania. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę dazatynibu nad imatynibem w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących MMR (RR = 2,25 [1,29; 3,92]) oraz CMR4.0 (RR = 9,00 [1,25; 64,59]) w 12. miesiącu terapii, przy czym w obu przypadkach istotną statystycznie korzyść dazatynibu zaobserwowano już po 6 miesiącach leczenia. Zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym wyniki badania po 12 miesiącach zestawiono poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania dazatynibu z imatynibem w badaniu NordCML006

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Dazatynib	Imatynib	RR/RB [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)			
Analiza skuteczności						
CCgR	12	20/20 (100)	19/20 (95)	1,05 [0,92; 1,20]	NS	-
MMR	6	14/20 (70)	4/20 (20)	3,50 [1,39; 8,80]	2 [2; 5]	0,002
	9	15/20 (75)	5/20 (26)	3,0 [1,35; 6,68]	2 [2; 5]	0,004
	12	18/20 (88)	8/20 (40)	2,25 [1,29; 3,92]	2 [2; 5]	0,009
CMR^{4.0}	6	4/20 (20)	0/20 (0)	9,00 [0,52; 156,91]	5 [3; 79]	0,11
	12	9/20 (44)	1/20 (5)	9,00 [1,25; 64,59]	3 [2; 7]	0,037

18.9. Badania nieuwzględnione w analizie

Tabela 85.
Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Cortes 2008 [120]	Populacja	II linia leczenia
2.	Goh 2010 [121]	Populacja	II linia leczenia
3.	Hochhaus 2008 [122]	Populacja	II linia leczenia
4.	Kantarjian 2007a [123]	Populacja	II linia leczenia
5.	Kantarjian 2007b [124]	Populacja	II linia leczenia
6.	Kantarjian 2009 [125]	Populacja	II linia leczenia
7.	Kantarjian 2009b [126]	Populacja	II linia leczenia
8.	Lilly 2010 [127]	Populacja	II linia leczenia
9.	Morinaga 2008 [128]	Populacja	II linia leczenia
10.	Ottmann 2007 [129]	Populacja	II linia leczenia
11.	Shah 2008 [130]	Populacja	II linia leczenia
12.	Shah 2010 [131]	Populacja	II linia leczenia
13.	Zhou 2009 [132]	Populacja	II linia leczenia
14.	Cortes 2010 [133]	Interwencja	Porównanie dawek DAS
15.	Hochhaus 2009 [134]	Interwencja	Porównanie dawek DAS
16.	Palandri 2009 [135]	Interwencja	IM
17.	Tanaka 2010 [136]	Interwencja	Porównanie dawek NIL
18.	Beaumont 2010 [137]	Punkty końcowe	Ocena częstości hospitalizacji
19.	Fava 2009 [138]	Typ publikacji	Praca poglądowa
20.	Fullmer 2010 [139]	Typ publikacji	Praca poglądowa
21.	Garnock-Jones 2011 [140]	Typ publikacji	Praca poglądowa
22.	Hochhaus 2007 [141]	Typ publikacji	Praca poglądowa
23.	Intermesoli 2011 [142]	Typ publikacji	List do redakcji
24.	Jabbour 2010 [143]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
25.	Kantarjian 2007c [144]	Typ publikacji	Praca poglądowa

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
26.	Keam 2008 [145]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
27.	Nakata 2011 [146]	Typ publikacji	Opis przypadku
28.	Skoetz 2011 [147]	Typ publikacji	Praca pogładowa
29.	Quintas-Cardama 2007 [148]	Typ publikacji	Praca pogładowa
30.	Wei 2010 [149]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
31.	Wong 2011 [150]	Typ publikacji	Praca pogładowa
32.	Alexander 2011 [151]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania DASISION w postaci abstraktu konferencyjnego
33.	Alexander 2011 [152]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego
34.	Baccarani 2010 [153]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania DASISION w postaci abstraktu konferencyjnego
35.	Giles 2010 [154]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd
36.	Guilhot 2010 [155]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania DASISION w postaci abstraktu konferencyjnego
37.	Hochhaus 2010 [156]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego
38.	Hochhaus 2010b [157]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego
39.	Jabbour 2011 [158]	Inne	Ocena adekwatności definicji European LeukemiaNet, dotyczących stopnia odpowiedzi na leczenie w stosunku do TKI II generacji
40.	Khoury 2010 [159]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania DASISION w postaci abstraktu konferencyjnego
41.	Larson 2010 [160]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego
42.	le Coutre 2011 [161]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego
43.	Muller 2011 [162]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego
44.	Nakamae 2011 [163]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd dotycząca subpopulacji pacjentów z Japonii
45.	Saglio 2011 [164]	Inne	Publikacja dodatkowa do badania ENESTnd w postaci abstraktu konferencyjnego