

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 76/2012 z dnia 10 września 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania  
leku Tassigna (nilotynib) we wskazaniu:  
leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą  
białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością  
chromosomu Philadelphia

*Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tassigna (nilotynib) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia, w ramach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie sugeruje poziom odpłatności – bezpłatnie, w ramach [REDACTED]. Rada akceptuje [REDACTED].*

#### Uzasadnienie

*W ocenie Rady nilotynib wykazuje się dużą skutecznością w leczeniu w pierwszej linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML z obecnością chromosomu Philadelphia. [REDACTED]*

#### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją i [REDACTED] dla produktu leczniczego Tassigna (nilotynib) 150 mg, w ramach programu terapeutycznego: Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia.

W 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie nilotynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie, w tym imatynibem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii.

#### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) – to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML stanowi ok. 15% białaczek u dorosłych. Zapadalność roczna wynosi 1-1,5/100 000. W przewlekłej białaczce szpikowej wyróżnia się trzy fazy: przewlekłą, w której występuje tylko zmiana genetyczna, przyspieszoną (AP), w której następuje progresja mimo leczenia i kryzę blastyczną (CP), która polega na pojawieniu się w klonie białaczkowym dodatkowych zmian genetycznych zmieniających charakter białaczki na ostry: mieloblastyczny - częściej i limfoblastyczny - rzadziej. CML jest postępującą chorobą, która w zaawansowanych stadiach wiąże się z obniżeniem jakości życia, a nieleczona nieuchronnie prowadzi do zgonu. Obecnie nie ma możliwości całkowitej

eradykacji choroby za pomocą dostępnej farmakoterapii, dlatego też główne cele leczenia skupiają się wokół wydłużenia czasu przeżycia, zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy jakości życia chorych.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Tasigna zawiera substancję czynną nilotynib, silnie działający inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej Abl onkoproteiny Bcr Abl, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Produkt leczniczy Tasigna został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej w 2007 r., posiada status leku sierocznego. Dla przedmiotowego produktu leczniczego wskazanie wnioskowane jest zgodne z rejestracyjnym.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej do obrotu dopuszczony jest także preparat Tasigna w dawce 200 mg, we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia,
- CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML w przełomie blastycznym.

Jest on obecnie refundowany w Polsce (200 mg, 112 kaps.) w ramach programu lekowego B. 14. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, w drugiej linii leczenia (druga część wskazania rejestracyjnego).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Obecnie w Polsce w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stosuje się głównie imatynib w ramach programu terapeutycznego. Eksperti i wytyczne praktyki klinicznej jako komparator dla nilotynibu wskazują najczęściej także hydroksykarbamid i dazatynib. Jako komparatory dla nilotynibu w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej w I linii leczenia w analizie wnioskodawcy wskazano imatynib obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.14. i dazatynib nierefundowany w tej linii leczenia.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną nilotynibu w dawce 300 mg dwa razy dziennie (ENESTnd), oraz dazatynibu w dawce 100 mg raz dziennie (DASISION, S0325) w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz dziennie. W ramach przeglądu nie odnaleziono żadnego badania klinicznego porównującego w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu z dazatynibem, przeprowadzono zatem porównanie pośrednie.

#### Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami na korzyść nilotynibu w odniesieniu do:

- o oceny większej odpowiedzi molekularnej (MMR) po 3, 6, 9, 12 i 24 mies. leczenia oraz MMR skumulowanej po 12, 18, 24 i 36 mies. leczenia,
- o większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCgR) skumulowanej po 12 mies. leczenia i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR) skumulowanej po 6, 12, 18 i 24 mies. leczenia,
- o prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej odpowiedzi molekularnej, tj. CMR oraz CMR oznaczanych w 12 miesiącu obserwacji, jak również odpowiedzi skumulowanej: CMR i CMR mierzonych po 12, 24 i 36 mies.,
- o oceny ryzyka progresji choroby do faz bardziej zaawansowanych (AP/BP po 14, 18, 24 i 36 mies. leczenia) oraz progresji do AP/BP z uwzględnieniem ewolucji klonalnej (po 18, 24 i 36 mies. leczenia).

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego po 18, 24 i 36 mies. leczenia oraz przeżycia wolnego od zdarzeń i czasu przeżycia wolnego od progresji po 24 i 36 mies. leczenia. Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem było porównywalne w obu grupach (po 14, 18, 24 i 36 mies. leczenia), natomiast w przypadku oceny częstości występowania zgonów związanych z przewlekłą białaczką szpikową odnotowano różnicę znamieną statystycznie na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem po 36 mies. obserwacji, dla pozostałych okresów obserwacji (18 i 24 mies.) nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

#### Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib (badania DASISION oraz ENESTnd)

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR skumulowanej po 12 i 24 mies., CMR oraz CMR skumulowanej po 24 mies., CCgR po 6 mies., CCgR skumulowanej po 12 i 24 mies., progresji do AP/BP i zgonów ogółem po 14 i 24 mies., zgonów z powodu PBSz po 24 mies. leczenia. Z uwagi na niską precyzję oraz pośredni charakter wyniku, siłę dowodów naukowych w skali GRADE oceniono jako średnią lub niską.

#### Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib (badania S0325 oraz ENESTnd)

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia MMR, CMR oraz CMR na końcu okresu obserwacji po 12 mies. leczenia.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem

Znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą imatynibu występowało przerwanie leczenia ogółem po 36 mies. obserwacji, a wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu nasilenia od 1 do 4, znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu występowały: anemia, neutropenia i skurcze mięśni po 14 mies. obserwacji; obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, obrzęk obwodowy, biegunka, wymioty i nudności po 14 i 25 mies.; obrzęk twarzy po 18,5 i 25 mies., oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamiennie częściej w grupie nilotynibu wystąpił świąd, ból głowy po 14 i 25 mies., wysypka po 14, 25 i 36 mies., łysienie po 14 mies., zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku / przerwania leczenia po 24 mies. obserwacji.

W badaniu oceniano także ryzyko wystąpienia zaburzeń biochemicznych. Nilotynib w porównaniu z imatynibem związany był ze znamiennie mniejszym ryzykiem podwyższenia osoczkowego poziomu kreatyniny i fosfatazy alkalicznej w stopniu 1–4 i obniżenia osoczkowego poziomu fosforu w stopniu 1–4 po 14 mies. obserwacji. Nilotynib znamiennie zwiększał natomiast ryzyko wzrostu aktywności AST, ALT po 14 mies., wzrostu poziomu lipazy i glukozy po 24 i 36 mies. oraz wzrostu poziomu bilirubiny w stopniu 1-4 po 14, 24 i 36 mies. obserwacji. Ponadto w grupie nilotynibu znamiennie wyższe było ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu glukozy oraz zwiększonej aktywności lipazy w stopniu 1-4 po 14 miesiącach obserwacji.

Analiza uwzględniająca wyłącznie zaburzenia w stopniu 3. lub 4. wykazała, że nilotynib znamiennie zwiększał ryzyko wzrostu poziomu lipazy (po 25 mies.), glukozy oraz bilirubiny (po 14 i 25 mies. obserwacji).

#### Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem poprzez imatynib

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania DASISION można stwierdzić, iż znamiennie częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowały bóle mięśniowe po 25 mies. obserwacji oraz wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 i 25 mies. obserwacji. Z kolei znamiennie rzadziej w grupie nilotynibu występowały zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia od 1 do 4: anemia, trombocytopenia i neutropenia po 14 mies., biegunka po 14 i 25 mies. oraz neutropenia w stopniu 3 lub 4 po 12 i 24 mies. obserwacji. W przypadku oceny częstości

występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami.

W badaniach oceniano także nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych w stopniu 3 lub 4. Wykazano, że szansa wystąpienia hipofosfatemii 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 wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych ocenianych parametrów biochemicznych (podwyższona aktywność ALT i AST, podwyższony poziom bilirubiny lub kreatyniny, obniżony poziom potasu lub wapnia).

Na podstawie wyników porównania pośredniego z uwzględnieniem badania S0325 można stwierdzić, iż znamienne częściej w grupie nilotynibu w porównaniu z grupą dazatynibu występowała wysypka w stopniu nasilenia od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji, natomiast znamienne rzadziej w grupie nilotynibu w porównaniu do grupy dazatynibu wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane w stopniu od 1 do 4 po 14 mies. obserwacji: anemia, trombocytopenia, neutropenia i biegunka oraz neutropenia w stopniu nasilenia 3 lub 4. Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w stopniu od 1 do 4 (wymiotów, zmęczenia, bóli mięśniowych, nudności, bólu głowy), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 (anemia i trombocytopenia) oraz podwyższonego poziomu ALT i AST.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna) w porównaniu z imatynibem (Glivec) i dazatynibem (Sprycel) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce. Populację docelową analizy stanowili nowo zdiagnozowani pacjenci z CML z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, będący w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (dla porównania nilotynibu z dazatynibem i imatynibem) oraz analizę kosztów-użyteczności (dla porównania nilotynibu z imatynibem). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 2- i 3-letnim horyzoncie czasowym, analizę kosztów-użyteczności w 3-letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym.

W wyniku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że koszty leczenia nilotynibem

W wyniku przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności oszacowano, że w 3-letnim horyzoncie czasowym, [REDACTED]

Dla analizy minimalizacji kosztów maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.), dla której koszt 2-letniego i 3-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED], zaś kosztowi stosowania dazatynibu [REDACTED]

Dla analizy kosztów-użyteczności maksymalna cena zbytu netto opakowania opakowania nilotynibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi [REDACTED] dla 3-letniego horyzontu czasowego oraz [REDACTED] dla dożywotniego horyzontu czasowego.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika [REDACTED] w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, w programie lekowym [REDACTED]

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie przedstawiono analizy racjonalizacyjnej.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne z lat 2011-2012, dotyczące zastosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (uzgodnienia polskie, wytyczne NICE, NCCN i przegląd austriackiego Institute for Health Technology Assessment). Wszystkie zalecają stosowanie nilotynibu, podkreślając jego wyższą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z imatynibem. Wytyczne NICE zalecają nilotynib jako opcję w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML (Ph+), jeśli producent udostępni nilotynib z rabatem uzgodnionym w ramach systemu dostępu

pacjenta. Jednocześnie wszystkie wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Odnaleziono także cztery rekomendacje finansowe z 2011 r. (PBAC, SMC, PHARMAC, HAS). Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy rekomendacji zwracali uwagę na wyższą skuteczność nilotynibu nad imatynibem wykazaną w randomizowanych badaniach klinicznych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted signature]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-13/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tasigna (nilotynib) w ramach programu lekowego: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia”, 30 sierpnia 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady 10.09.2012 r.