

**Dazatynib (Sprycel®)
w pierwszym rzucie leczenia
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2011

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Wypiańskiego 4 lok. 5, 01-577 Warszawa
tel./fax +48 22 633 30 02, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel: (+48 22) 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Sebastian Schubert
sebastian.schubert@bms.com
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel: (+48 22) 579 66 66

Cytowanie:

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
1 Cel analizy	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja	10
2.2 Patogeneza	10
2.3 Czynniki ryzyka	10
2.4 Objawy	10
2.5 Epidemiologia	11
2.6 Historia naturalna	14
2.7 Rokowanie	14
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka	16
2.9 Leczenie	18
2.9.1 Polskie wskazania leczenia PBS	18
2.9.2 Wytyczne europejskie	22
2.9.2.1 Wytyczne ESMO 2010	22
2.9.2.2 Zalecenia <i>European LeukemiaNet</i> 2009	24
2.9.2.3 Wytyczne NICE 2011	27
2.9.3 Wytyczne amerykańskie	27
3 Specyficzne rekomendacja dla dazatynibu	30
4 Interwencja	32
4.1 Dane produktu	32
4.2 Mechanizm działania	33
4.3 Zarejestrowane wskazania	33
4.4 Dawkowanie	33
4.5 Przeciwwskazania	34
4.6 Działania niepożądane	34
5 Komparatory	44
5.1 Imatynib	46

5.1.1	Dane produktu	46
5.1.2	Mechanizm działania	46
5.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	47
5.1.4	Dawkowanie	48
5.1.5	Przeciwwskazania	49
5.1.6	Działania niepożądane.....	49
5.2	Nilotynib.....	56
5.2.1	Dane produktu	56
5.2.2	Mechanizm działania	56
5.2.3	Zarejestrowane wskazania.....	57
5.2.4	Dawkowanie	57
5.2.5	Przeciwwskazania	57
5.2.6	Działania niepożądane.....	58
6	Efekty zdrowotne.....	64
7	Dotychczasowe finansowanie	65
8	Problem decyzyjny wg PICO	66
	Spis tabel.....	69
	Piśmiennictwo	70

Skróty i akronimy

ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
allo-BMT	allogeniczny przeszczep szpiku (ang. <i>allogeneic bone marrow transplantation</i>)
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
CCgR	całkowita remisja cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
CgR	odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>cytogenetic response</i>)
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete haematological response</i>)
CMoLR	całkowita remisja molekularna (ang. <i>major molecular response</i>)
DFSP	włókniakomięsak guzowaty skóry (ang. <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in-situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
IFN- α	interferon alfa
mCgR	mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>minor cytogenetic response</i>)
MCgR	większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>major cytogenetic response</i>)
minCgR	minimalna odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>minimal cytogenetic response</i>)
MMoLR	większa odpowiedź molekularna (ang. <i>major molecular response</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBS	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid/myelogenous leukemia</i>)
PCgR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>partial cytogenetic response</i>)
PCR	reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PDGF	płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor</i>)
PDGF-R	receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor</i>)
Ph	chromosom filadelfijski/Philadelphia
Ph+	z chromosomem Philadelphia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)

RT-PCR	modyfikacja PCR polegająca na użyciu matrycowego kwasu rybonukleinowego – mRNA jako matrycy i wykorzystaniu odwrotnej transkryptazy (ang. <i>reverse transcription PCR</i>)
RQ-PCR	modyfikacja PCR – PCR z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (ang. <i>real-time quantitative PCR</i>)
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

przewlekła białaczka szpikowa, dazatynib, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) w pierwszym rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, PBS) u osób dorosłych.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) zrzeszonych w INAHTA (*the International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentację analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematyczne ujęcie opisu zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja

Przewlekła białaczka szpikowa (kod ICD-10 C 92.1) jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego. Jest to choroba mieloproliferacyjna, polegająca na klonalnym rozroście nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.¹

2.2 Patogeneza

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą z grupy zwanej nowotworami mieloproliferacyjnymi, które powstają na skutek genetycznego zaburzenia w pojedynczej komórce krwiotwórczej. Zaburzenie to polega na powstaniu aktywnego genu chimerowego odpowiadającego za niekontrolowane rozmnażanie się komórek; chorobę stanowi klonalne potomstwo zmutowanej komórki macierzystej. W przewlekłej białaczce szpikowej zmiana polega na wzajemnej translokacji części długich ramion pomiędzy chromosomami 9 a 22 pary i na powstaniu zmutowanego mniejszego chromosomu 22, zwanego chromosomem filadelfijskim lub chromosomem Philadelphia (Ph). Skutkuje to przeniesieniem na chromosom 22 z chromosomu 9 genu *ABL*, który ulega fuzji z genem *BCR* z 22 chromosomu (powstaje gen fuzyjny *BCR-ABL*). Jego produktem jest białko bcr-abl wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej, która aktywuje komórkę do stałych podziałów, czyli do zachowania białaczkowego.² Oprócz wzmożonej proliferacji klonu macierzystych komórek szpikowych, działanie tego białka wywołuje zahamowanie apoptozy oraz upośledzenie przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku.¹

2.3 Czynniki ryzyka

PBS jest chorobą nabytą, na co wskazuje fakt niewystępowania jej u bliźniąt jednojajowych. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym.¹ Znaczący wzrost zachorowań nastąpił u Japończyków, którzy przeżyli wybuch bomby atomowej.

2.4 Objawy

Do objawów PBS należą objawy związane z dużą leukocytozą (10% chorych), powiększenie śledziony i wątroby (30-40% chorych w momencie rozpoznania) oraz ból w lewym podżebrzu, uczucie pełności w jamie brzusznej spowodowane powiększeniem śledziony (jako objaw późny). Objawy związane z dużą leukocytozą, zwykle powyżej 200 000-300 000 leukocytów/ μ l to:

- utrata masy ciała (związana z przyspieszonym metabolizmem),
- leukostaza, czyli zaburzenia przepływu krwi w mikrokrażeniu związane z zespołem nadmiernej lepkości krwi:

- zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego – zaburzenia świadomości,
- zaburzenia widzenia,
- ból głowy,
- objawy hipoksemii (w wyniku zaburzeń przepływu krwi w naczyniach płucnych),
- bolesny wzwód prącia (priapizm – może być pierwszym objawem PBS).¹

2.5 Epidemiologia

Szczeklik podaje, że PBS stanowi ok. 25% białaczek u osób dorosłych. Według danych z lat 1993-2002 przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% białaczek występujących u osób dorosłych.³ Również w terapeutycznym programie zdrowotnym dotyczącym leczenia przewlekłej białaczki szpikowej podaje się, że PBS stanowi 15% wszystkich białaczek. Zapadalność roczna wynosi 1-1,6/100 000, choroba nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1).^{2,†} Rocznie w Polsce odnotowuje się ponad 350 nowych przypadków zachorowań. Zachorować na PBS można w każdym okresie życia, ale szczyt zachorowań przypada na 5. dekadę życia (wg Szczeklika na 4. i 5.) – średnia wieku pacjentów waha się między 45 a 55 lat, czyli blisko połowa chorych jest w zbyt zaawansowanym wieku, aby przeprowadzić u nich procedurę przeszczepienia szpiku kostnego - większość chorych wymaga zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. Dzieci chorują rzadko – 5-10% zachorowań u osób w wieku od 5 do 18 lat.^{1,2}

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 r. białaczka szpikowa (C92)[‡] stanowiła 0,78% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 0,67% zachorowań na nowotwory u kobiet (mężczyźni – 540 zachorowań na 68 854 zachorowań na nowotwory; kobiety – 482 zachorowań na 69 178 zachorowań na nowotwory). W 2009 roku na białaczkę szpikową zmarło 630 mężczyzn (co stanowi 1,20% wszystkich zgonów z powodu nowotworów – 52 402) i 593 kobiet (co stanowi 1,45% wszystkich zgonów z powodu nowotworów – 40 895).⁴ Liczbę zachorowań i zgonów z powodu białaczki szpikowej (ostrej i przewlekłej) w Polsce w latach 2000-2009 podano w poniższej tabeli.

[†] Według „Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Nowotwory mieloproliferacyjne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zalecenia 2009. Polska Unia Onkologii” częstość występowania przewlekłej białaczki szpikowej w populacji polskiej wynosi 0,9/100 000 mieszkańców.

[‡] Kod ICD-10 C92 obejmuje oprócz przewlekłej białaczki szpikowej: ostrą białaczkę szpikową, podostrą białaczkę szpikową, mięsaka szpikowego, ostrą białaczkę promielocytową, ostrą białaczkę szpikową monocytową, inną białaczkę szpikową i białaczkę szpikową nieokreśloną.

Tab. 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu białaczki szpikowej (ICD-10 C92) w latach 2000-2009.⁴

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
liczba zachorowań	890	899	895	1 130	1 113	1 070	1 046	1 031	1015	1022
- mężczyźni	471	443	476	582	607	555	528	525	528	540
- kobiety	419	456	419	548	506	515	518	506	487	482
liczba zgonów	1 043	1 192	1 121	1 205	1 174	1 185	1 237	1 222	1 203	1 223
- mężczyźni	553	633	600	620	602	603	615	660	645	630
- kobiety	490	559	521	585	572	582	622	562	558	593

Częstość zachorowań na PBS oszacowano w województwie pomorskim w latach 1993-2002.[§] Analizie poddano pacjentów pod opieką Kliniki Hematologii w Gdańsku, poradni hematologicznych i szpitali znajdujących się na terenie województwa pomorskiego – 64 kobiety i 100 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla całej populacji województwa pomorskiego wynosi 0,9 na 100 tys. osób na rok (wyższy wśród mężczyzn – 1,1/100 tys. osób/rok, wśród kobiet wyniósł 0,7/100 tys. osób/rok). Zachorowalność była prawie 2-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet, odpowiednio 1,9:1. Najwyższą zachorowalność stwierdzono w grupie wiekowej powyżej 60. r.ż. (wśród mężczyzn – 3,21/100 tys. osób/rok). Całkowita chorobowość w 2002 r. osiągnęła wartość 4,0/100 tys. osób. Najwięcej rozpoznań postawiono w roku 2001 (25 przypadków), a najmniej w latach 1993 i 2000 (po 10 przypadków). Średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosił 52 lata (55 u kobiet i 50 u mężczyzn). 89,7% chorych w momencie rozpoznania było w fazie przewlekłej. Autorzy ekstrapolowali wyniki na całą Polskę i uzyskali ok. 1 400 chorych w 2004 r. Najwyższy wskaźnik umieralności występował w grupie osób powyżej 60. r.ż. – 1,59/100 tys. mieszkańców (nieznacznie wyższy dla mężczyzn niż kobiet). Średnio we wszystkich grupach wiekowych współczynnik umieralności dla mężczyzn wyniósł 0,34 zgonu na 100 tys. osób, a dla kobiet 0,20 zgonu na 100 tys. osób. Średni współczynnik śmiertelności w latach 1997–2002 był nieznacznie większy dla mężczyzn niż dla kobiet, natomiast w grupie chorych powyżej 60. roku życia był wyraźnie wyższy wśród kobiet (0,39 vs 0,23 zgonu na 100 tys. chorych). Dane dotyczące zachorowalności w latach 1993-2002 z badania chorych przeprowadzonego w województwie pomorskim umieszczono w poniższej tabeli.³

[§] Ludność województwa pomorskiego w 2001 r. stanowiła 5,6% ludności Polski.

Tab. 2. Zachorowalność z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1994-2002 w województwie pomorskim.³

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
zachorowalność na 100 tys. osób na rok	0,6	0,6	0,8	0,8	0,6	1,0	0,5	1,1	1,1
- mężczyźni	0,7	0,5	1,3	0,9	0,8	0,9	0,7	1,6	1,4
- kobiety	0,5	0,7	0,3	0,6	0,4	1,1	0,3	0,7	0,8

Zachorowalność na PBS według europejskich wytycznych dotyczących diagnozy i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej *European Society of Medical Oncology (ESMO)* z 2010 r. mieści się pomiędzy 1 przypadkiem a 2 przypadkami na 100 000 osób na rok, bez istotnych różnic ze względu na obszar geograficzny. Mediana wieku osób w momencie rozpoznania PBS wynosi ok. 60-65 lat.²⁰ Średnie 5-letnie przeżycie standaryzowane na wiek w Europie dla pacjentów z PBS rozpoznaną w latach 2000-2002 oszacowano na 32,2%.⁵

W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że w 2011 r. będzie 5 150 zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową (3 000 mężczyzn i 2 150 kobiet) i 270 zgonów mężczyzn i kobiet powodu tej choroby. W latach 2004-2008 mediana wieku rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej w USA wyniosła 65 lat, a zgonów – 74 lata. Całkowite względne 5-letnie przeżycie w latach 2001-2007 oszacowano na 57,2%. W latach 2004-2008 współczynnik zachorowalności wyniósł 1,6/100 tys. ludności. W latach 1975-1995 nastąpił 0,2% wzrost zachorowalności w Stanach Zjednoczonych, a w latach 1995-2008 1,1% spadek. Współczynnik umieralności wyniósł 0,3/100 tys. ludności (dane na lata 2004-2008). W Stanach Zjednoczonych nastąpił spadek umieralności w latach 1975-1991 o 0,3%, w latach 1991-1998 o 2,3%, w latach 1998-2003 o 12,7%, w latach 2003-2008 o 6,4%.⁶

Zestawienie danych dotyczących zapadalności na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie przedstawiono w poniżej tabeli.

Tab. 3. Zestawienie danych dotyczących zapadalności na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie.⁷

	Czas trwania obserwacji	Zapadalność*
Stany Zjednoczone (SEER)	1998-2000	1,8**
	2000-2005	1,0
Francja	1985-2006	0,8
Szwecja (<i>Swedish Cancer Registry</i>)	1998-2000	0,7
	2006	0,7
Wielka Brytania (<i>Thames Registry</i>)	1999-2000	0,8
Stany Zjednoczone (<i>Leukemia Research Fund</i>)	1984-1993	0,6

	Czas trwania obserwacji	Zapadalność*
Saara, Niemcy (<i>Cancer Registry of Saarland</i>)	1998-2000	1,0
	2005	0,7
Południowe Niemcy	2004	1,3

SEER - *Surveillance, Epidemiology and End Results* (<http://seer.cancer.gov/>);

* dla standardowej populacji świata;

** standardowa populacja USA.

2.6 Historia naturalna

W naturalnym przebiegu choroby obserwuje się 3 fazy – fazę przewlekłą (determinująca długość przeżycia chorego), fazę przyspieszoną (akceleracji) oraz fazę kryzy blastycznej (przełomu blastycznego). Nie zawsze obserwuje się fazę akceleracji. W ok. 85% przypadków choroba rozpoznawana jest w fazie przewlekłej.²

W ok. 50% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 30% - limfoblastów, a u ok. 10% chorych dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku (mielofibroza). Faza przyspieszona i kryzy blastycznej charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych (w fazie akceleracji w 50-80%), opornością na leczenie i złym rokowaniem.¹ Najczęstsze dodatkowe aberracje chromosomalne pojawiające się w fazie przyspieszonej to dodatkowy chromosom Ph, trisomia 8, rzadziej 19, czy izochromosom długich ramion 17. Ze względu na znaczenie rokownicze tych aberracji, przy rozpoznaniu ważna jest ocena kariotypu.¹¹

2.7 Rokowanie

Średni czas przeżycia bez leczenia w fazie przewlekłej wynosi około 3 lat, a w przypadku wystąpienia fazy przyspieszonej choroby czy fazy blastycznej nie przekracza zazwyczaj 12 miesięcy. Średni czas przeżycia w nieleczonej kryzy blastycznej, w której dochodzi do wzrostu komórek blastycznych, odpowiada nieleczonej ostrej białaczce i wynosi kilka tygodni.²

Średni czas przeżycia chorych leczonych hydroksymocznikiem wynosił 3-4 lata, a odsetek 10-letnich przeżyć wolnych u choroby w grupie chorych leczonych IFN- α (interferon alfa), którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. *major cytogenetic response*, MCgR), oszacowano na 60-80%. Odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby i od wystąpienia fazy przyspieszonej lub kryzy blastycznej u chorych leczonych imatynibem (przez 54 miesiące) wynosi odpowiednio 84 i 93%. Odsetek chorych, u których dochodzi do progresji PBS wskutek wystąpienia oporności na imatynib (spowodowanej najczęściej mutacją genu *ABL*) wynosi średnio 4% rocznie i zmniejsza się wraz z kolejnymi latami (w 4. roku leczenia wynosi 1,5%). 60-80% wynosi odsetek wyleczeń cho-

rych poddanych allogenicznemu przeszczepowi szpiku (ang. *allogeneic bone marrow transplantation*, allo-BMT – od dawcy rodzinnego).¹

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych określają różne modele prognostyczne. Stosowane są wskaźniki prognostyczne Sokala, które opracowane zostały w grupie chorych leczonych busulfanem i hydroksykarbamidem i wskaźniki Hasforda,^{**} które z kolei opracowano na grupie chorych leczonych interferonem alfa.^{8,9} W momencie rozpoznania choroby 40% pacjentów posiada niski wskaźnik prognostyczny, 45% pośredni wskaźnik Hasforda, a 15% należy do grupy wysokiego ryzyka progresji choroby (wskaźnik Sokala > 1,2).¹¹

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji cytogenetycznej i przeżycia bez progresji choroby u chorych leczonych imatynibem również zależy od wskaźników Sokala i Hasforda. Po 5 latach terapii imatynibem, ryzyko progresji PBS jest istotnie wyższe w grupie wysokiego ryzyka niż niskiego ryzyka według Sokala (17% vs 3%). Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej (ang. *complete cytogenetic response*, CCgR) u osób z niskim wskaźnikiem Sokala wynosi 89%, a u osób z wysokim wskaźnikiem Sokala (niekorzystna grupa rokownicza) jedynie 69% po 5 latach terapii imatynibem.¹⁰ Nie ma różnic w prawdopodobieństwie progresji choroby w poszczególnych grupach rokowniczych u chorych, którzy osiągnęli CCgR, co znaczy, że uzyskanie CCgR niweluje różnice związane z przynależnością do odpowiedniej grupy rokowniczej.¹¹

Tab. 4. Skale prognostyczne.¹²

Zmienna	wg Sokala	wg Hasford
wiek	0,0116 x (wiek-43,4)	0,6666 (przy wieku >60 lat)
wielkość śledziony, cm poniżej łuku żebrowego	+0,0345 x (wielkość śledziony – 7,51)	+0,042 x wielkość śledziony
liczba płytek, x 10 ⁹ /l	+0,188 x ([płytki/700] ² – 0,563)	+1,0956 (jeśli płytki >1 500)
odsetek blastów, %	+0,0887 x (%blastów-2,1)	+0,05884 x %blasów
odsetek bazofili, %		+0,2039 (jeśli %bazofili >3%)
odsetek neutrofilii, %		+0,0413 x %neutrofilii
ROKOWANIE		
dobrze	<0,8	<780
pośrednie	0,8-1,2	781-1 480
złe	>1,2	>1 480

^{**} Dla ułatwienia obliczeń, ze względu na skomplikowane formuły matematyczne tych wskaźników, powstały programy, w których po wpisaniu odpowiednich danych, takich jak: wiek, odsetek blastów, bazofili i eozynofili, wielkość śledziony w centymetrach poniżej łuku żebrowego, wskaźniki są automatycznie obliczane.

2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co pozwala na ustalenie leczenia. Do badań zalecanych w procesie diagnozowania PBS należą:

- 1) pełne i dokładne badanie internistyczne;
- 2) oraz badania laboratoryjne:
 - morfologia z rozmazem mikroskopowym,
 - podstawowe badania biochemiczne,
 - fosfataza alkaliczna granulocytów,
 - badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku kostnego,
 - badanie histopatologiczne trepanobiopsji,
 - badanie FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in-situ, ang. *fluorescent in situ hybridization*),
 - badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu *BCR/ABL*;
- 3) i badania obrazowe:
 - USG (ultrasonografia) jamy brzusznej i w razie potrzeby tomografia komputerowa.¹³

Na podstawie tych badań można potwierdzić rozpoznanie, określić fazę zaawansowania choroby oraz czynniki prognostyczne według skali Sokala lub Hasforda.¹³ W najbliższym czasie może pojawić się nowy wskaźnik prognostyczny na podstawie rejestru EUTOS (*European Treatment Outcome Study*).²⁹

Kryterium rozpoznania PBS jest stwierdzenie w badaniu cytogenetycznym obecności chromosomu Philadelphia (metodą analizy prążkowej GTG) lub fuzyjnego genu *BCR/ABL* (metodą FISH lub reakcją łańcuchowej polimerazy – ang. *polymerase chain reaction*, PCR).¹⁴ Badanie aspiracyjne szpiku kostnego (biopsja), pomimo że nie jest warunkiem rozpoznania PBS, jest niezbędne ze względu na konieczność oceny kariotypu komórek szpiku (badanie cytogenetyczne) i rozpoznania fazy choroby (ocena odsetka blastów). W przypadku fazy przewlekłej odsetek blastów nie przekracza 10%, a formy pośrednie granulocytów są bogato reprezentowane.^{11,17}

Obecność chromosomu Philadelphia można stwierdzić za pomocą badania cytogenetycznego komórek szpiku (ocena kariotypu klasyczną metodą prążkową). Szpik należy pobrać przed zastosowaniem leczenia cytoredukcyjnego, ponieważ cytostatyki mogą wpływać hamująco na hodowlę komórek szpiku.¹¹

U 5% chorych wykrywany jest gen *BCR/ABL*, bez obecności chromosomu Ph, u których przebieg kliniczny choroby nie różni się od PBS z obecnością chromosomu Philadelphia

(Ph+). Na rozpoznanie PBS Ph-, *BCR/ABL*+ pozwala badanie RT-PCR – jakościowy PCR (modyfikacja PCR z wykorzystaniem mRNA jako matrycy, ang. *reverse transcription PCR*), który służy również do oceny rodzaju transkryptu, co może mieć znaczenie w wyborze odpowiednich starterów do reakcji RQ-PCR (modyfikacja PCR z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym, ang. *real-time quantitative PCR*).¹¹

Do postawienia rozpoznania PBS nie ma znaczenia wartość leukocytozy, pomimo że zazwyczaj podejrzenie stwierdza się, gdy leukocytoza neutrofilowa przekracza 20 G/l.^{††,11}

W celu odróżnienia PBS od innych przewlekłych zespołów mieloprofleracyjnych, oprócz konieczności wykonania badania cytogenetycznego i molekularnego w kierunku Ph i *BCR/ABL*, duże znaczenie ma wykrycie mutacji V617F w obrębie genu *JAK2*. Mutacja ta jest typowa dla większości przypadków czerwienicy prawdziwej, występuje także w nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozie oraz w około 20% przypadków białaczki neutrofilowej.^{15,11}

Ważne jest, aby w momencie rozpoznania określić ryzyko progresji choroby wg Sokala lub Hasforda – jest to czynnik istotny w podjęciu decyzji o modyfikacji leczenia, szczególnie przy oporności na terapię I rzutu.¹⁷

U 40% chorych rozpoznanie następuje przypadkowo podczas badania morfologii krwi, gdzie stwierdza się podwyższoną leukocytozę neutrofilową i odmłodnienie linii granulocytarnej.^{1,17} Zdecydowana większość przypadków przewlekłej białaczki szpikowej rozpoznawana jest w fazie przewlekłej choroby. Z powodu zmiany w ostatnim okresie kryteriów rozpoznania kryzy blastycznej i fazy akceleracji na podstawie odetka blastów (nowe kryteria Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO; obniżenie odsetka blastów koniecznych do rozpoznania kryzy blastycznej z 30 do 20%), zmianie uległ odsetek chorych rozpoznawanych w poszczególnych fazach choroby. U ok. 10% chorych rozpoznanie stawiane jest w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej (odpowiednio 6 i 4%). Rozpoznanie transformacji blastycznej zazwyczaj jest łatwe. Związana jest ona częściej z utratą masy ciała, nadmiernym poceniem, stanami gorączkowymi lub bólami w obrębie jamy brzusznej związanymi ze znacznie powiększoną śledzioną. Rozpoznanie fazy akceleracji jest nieco trudniejsze. Istotne jest dokładne oznaczenie odsetka blastów i bazofili we krwi obwodowej i szpiku.¹¹

Kryteria rozpoznania fazy akceleracji według WHO są spełnione, jeżeli obecny jest jeden lub więcej czynników spośród następujących:

- blasty we krwi obwodowej lub szpiku – 10–19%;
- bazofilia $\geq 20\%$;
- małopłytkowość < 100 G/l (niezwiązana z leczeniem);
- nadpłytkowość $> 1\ 000$ G/l nieodpowiadająca na terapię;

†† G – przedrostek „giga” oznaczający wartość 10^9 [komórek].

- klonalna ewolucja cytogenetyczna (dodatkowe aberracje chromosomowe, które nie były obecne przy rozpoznaniu);
- powiększenie śledziony lub wzrost leukocytozy nie reagujący na terapię.¹¹

Aby rozpoznać fazę kryzy blastycznej wg WHO musi być spełnione co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- odsetek blastów $\geq 20\%$,
- pozaszpikowe nacieki białaczkowe.¹¹

2.9 Leczenie

2.9.1 Polskie wskazania leczenia PBS

W oparciu o zalecenia *European LeukemiaNet* (zespół ekspertów z Europy, Ameryki i Australii) w 2007 roku opublikowane zostały dostosowane do warunków polskich wskazania dotyczące diagnozy i terapii chorych z PBS.^{16,11} Wersję tę uaktualniono w 2009 r. o planowane zmiany w wytycznych *European Leukemia Net*.¹⁷

Leczenie PBS można podzielić na leczenie wstępne (cytoredukcyjne; stosowane u części chorych) i leczenie właściwe (prowadzące do eliminacji Ph+).

Leczenie wstępne ma na celu doprowadzenie do redukcji leukocytozy do ~ 50 G/l (aby nie doszło do objawów leukostazy oraz objawów zespołu rozpadu guza po włączeniu leczenia właściwego). U chorych z liczbą leukocytów < 50 G/l nie trzeba od razu rozpocząć leczenia, ale w przypadku wyższej leukocytozy należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne (po pobraniu szpiku na badanie cytogenetyczne i krwi na badanie molekularne). W tym celu stosuje się hydroksykarbamid i leukaferęzę (gdy pacjent ma znaczną hiperleukocytozę - > 300 G/l i objawy leukostazy)^{††}. Leczenie cytoredukcyjne hydroksykarbamidem zalecane było szczególnie w warunkach polskich, w których chorzy czekali nieraz kilka miesięcy na przyznanie leczenia właściwego. W chwili obecnej nie jest błędem rozpoczynanie terapii imatynibem (nawet przy leukocytozie powyżej 100 G/l).¹⁷

Leczenie właściwe może prowadzić do wydłużenia przeżycia chorego. Leczenie I rzutu stanowi imatynib w dawce 400 mg dziennie^{§§} (u osób powyżej 75. r.ż. zaleca się rozpoczęcie terapii od 300 mg ze względu na możliwe objawy niepożądane, a u dzieci od 340

^{††} Może u nich dojść do hiperurykemii i hiperurykozurii – należy wtedy zastosować allopurinol; z kolei u pacjentów z dużą masą guza w trakcie leczenia może dojść do zespołu rozpadu guza – należy wtedy przeprowadzić odpowiednie nawodnienie chorego z alkalizacją moczu i zastosować allopurinol.

^{§§} Aktualizacja wytycznych opublikowana w 2009 r. dotyczyła najważniejszych trendów zmian dotyczących postępowania terapeutycznego i diagnostycznego u chorych z nowo rozpoznaną PBS bez różnicowania jej na fazy. Zgodnie z wytycznymi z 2007 r., dawka standardowa imatynibu w przypadku rozpoznania choroby w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego (kryteria rozpoznania – patrz rozdział 2.8) wynosi 600 mg/d, a w przypadkach opornych można podjąć próbę zwiększenia dawki do 800 mg/d.

mg/m²).¹⁷ Skuteczność imatynibu jako leczenia I rzutu potwierdziły wyniki badania IRIS.²²

U chorych do 40. r.ż. z rozpoznaniem PBS z wysokim ryzykiem progresji choroby (według Sokala lub Hasforda) i jednocześnie niskim ryzykiem przeszczepiania według Grathwola (0-2) można rozważyć allogeniczną transplantację od dawcy rodzinnego.¹⁷ W okresie ciąży i karmienia piersią stosowany jest interferon alfa.¹⁷

U osób dodatkowo z innymi chorobami lub dodatkowym nowotworem, którzy ze względu na swój stan ogólny nie mogą zostać poddani wymogom diagnostycznym wynikającym z programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), można rozważyć podanie hydroksykarbamidu.¹⁷

W okresie stosowania imatynibu powinno się wykonywać morfologię krwi – do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej co 2 tyg., następnie co 2-3 miesiące. Do czasu uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej co 6 miesięcy powinny być wykonywane badania cytogenetyczne (pierwsze badanie po 3 miesiącach w celu oceny wczesnej odpowiedzi na leczenie), a po jej uzyskaniu co 12 miesięcy – aż do uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (potem badania te nie są konieczne). Badania molekularne, w celu określenia ilości transkryptu *BCR/ABL* (za pomocą RQ-PCR), powinny być wykonywane co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia imatynibem (w Polsce ze względu na słabą dostępność tych badań wykonywano je po roku leczenia, ale obecnie istnieje możliwość realizacji tego zalecenia). Po uzyskaniu potwierdzonej gniazdowym PCR całkowitej remisji molekularnej, badania RQ-PCR mogą być wykonywane co 6 miesięcy. Kryteria odpowiedzi PBS na leczenie przedstawiono poniżej.¹⁷

Kryteria całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. *complete haematological response*, CHR):

- liczba płytek krwi < 450 G/l,
- liczba leukocytów < 10 G/l,
- rozmaz krwi bez cech odmłodzenia,
- liczba bazofili < 5%,
- brak organopatii.

Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *cytogenetic response*, CgR):

- Ph+ = 0% (odpowiedź całkowita, ang. *complete cytogenetic response*, CCgR),
- Ph+ = 1-35% (odpowiedź częściowa, ang. *partial cytogenetic response*, PCgR),
- Ph+ = 36-65% (odpowiedź mniejsza, *minor cytogenetic response*, mCgR),
- Ph+ = 66-95% (odpowiedź minimalna, *minimal cytogenetic response*, minCgR),
- Ph+ > 95% (brak odpowiedzi na leczenie).

Odpowiedź molekularną dzieli się na całkowitą (ang. *complete molecular response*, CMolR) – brak transkryptu *BCR/ABL* w reakcji jakościowego PCR i większą (ang. *major molecular response*, MMolR) - $< 0,1\%$ transkryptu *BCR/ABL*.¹¹

Miarą odpowiedzi na leczenie PBS jest osiągnięcie kolejnych celów leczenia – odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej. Kryteria odpowiedzi na leczenie I rzutu przedstawiono w poniższej tabeli.¹⁷ Za niepowodzenie terapii należy uznać brak CHR po 3 miesiącach leczenia imatynibem, a także każdą utratę uzyskanej w toku leczenia odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej, co wymaga zmiany terapii na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI) *BCR/ABL* II generacji.

Tab. 5. Kryteria odpowiedzi na leczenie I rzutu.

Moment oceny/odpowieź	Optymalna	Suboptymalna	Niepowodzenie
3 miesiące	CHR/mCgR*	brak CgR	brak CHR
6 miesięcy	MCgR	$<$ MCgR	brak CgR
12 miesięcy	CCgR	$<$ CCgR	$<$ MCgR
18 miesięcy	MMolR	$<$ MMolR	$<$ CCgR
kiedykolwiek w trakcie leczenia	stabilna MMolR lub CMolR	utrata MMolR mutacja (wrażliwa na imatynib)	utrata CHR utrata CCgR mutacja (wrażliwa na imatynib) ACA w komórkach Ph+

ACA – dodatkowe aberracje cytogenetyczne (ang. *additional cytogenetic abnormalities*);

* odpowiedź optymalną po 3 miesiącach leczenia, tzn. CHR dobrze jest potwierdzić przynajmniej mCgR.

Odpowiedź molekularną powinno się oceniać już w pierwszym roku terapii imatynibem. Za optymalną uważa się poziom transkryptu *BCR/ABL*: w 6. miesiącu terapii $\leq 10\%$, w 12. miesiącu $\leq 1\%$, a w 18. miesiącu $\leq 0,1\%$.

Postępowanie w przypadku niepowodzenia leczenia I rzutu (oporność pierwotna na imatynib zdefiniowana jako niepowodzenie leczenia w tabeli 2 lub oporność wtórna w przypadku utraty uzyskanej wcześniej CHR, CCgR) obejmuje zastosowanie dazatynibu 100 mg/d lub nilotynibu 800 mg/d,^{***} lub w uzasadnionych przypadkach allo-BMT (poza mutacją *BCR/ABL* brak wskazań dotyczących wyboru leku). W przypadku oporności wtórnej wskazane jest oznaczenie mutacji genu *BCR/ABL*, aby wybrać optymalne leczenie.¹⁸

^{***} Jedyne inhibitory kinazy II generacji zarejestrowane w momencie tworzenia wytycznych.

Kryteria odpowiedzi w przypadku leczenia drugorzutowego są dużo bardziej rygorystyczne czasowo niż w leczeniu I rzutu, ponieważ dotyczą chorych o wysokim ryzyku progresji choroby i leków o silniejszym działaniu (patrz tabela poniżej).¹⁷ Odpowiedź optymalna definiowana jest jako uzyskanie po 3 miesiącach co najmniej MCgR, a po 6 miesiącach - CCgR. Za niepowodzenie leczenia uważa się brak CgR w 3. miesiącu leczenia i brak MCgR w 6.

Tab. 6. Kryteria odpowiedzi na leczenie II rzutu.

Moment oceny/odpowiedź	Optymalna	Suboptymalna	Niepowodzenie
3 miesiące	≥ MCgR	< MCgR >	brak CgR*
6 miesięcy	CCgR	≥ MCgR	< MCgR

* brak jakiegokolwiek redukcji klonu Ph dodatniego.

Kryteria odpowiedzi molekularnej są następujące:

- optymalna odpowiedź po 3 miesiącach leczenia - < 1% transkryptu *BCR/ABL*;
- suboptymalna - 1-10% transkryptu;
- brak odpowiedzi na leczenie - > 10% transkryptu.¹⁷

Postępowanie w przypadku odpowiedzi suboptymalnej na leczenie I-rzutowe imatynibem różni się od terapii po niepowodzeniu leczenia imatynibem tym, że brak jest danych na to, że modyfikacja terapii wiąże się z poprawą przeżycia chorych. Można zwiększyć dawkę imatynibu do 600-800 mg dziennie lub zastosować inhibitory II generacji – dazatynib lub nilotynib. W podjęciu decyzji pomiędzy zastosowaniem imatynibu a inhibitorów II generacji może być pomocne oznaczenie stężenia imatynibu. W analizie z badania IRIS stwierdzono, że u chorych z większym odsetkiem stężenia imatynibu we krwi obserwuje się większy odsetek CCgR i MMolR, a także przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych.¹⁹ W przypadku toksyczności jakiegokolwiek dawki imatynibu, należy zastosować inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji.

Allogeniczne przeszczepienie powinno być rozważone prawie na każdym etapie leczenia. Jako terapia II rzutu wskazane jest w przypadku mutacji opornych na dostępne TKI (mutacja T315I) lub w przypadku progresji do fazy kryzy blastycznej lub akceleracji po osiągnięciu drugiej fazy przewlekłej za pomocą inhibitorów kinazy II generacji.

W leczeniu III-rzutowym allogeniczna transplantacja jest wskazana w przypadku oporności na dazatynib i nilotynib, ich nietolerancji lub progresji do fazy kryzy blastycznej, lub akceleracji w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji.

W wytycznych zwrócono uwagę, że trwają badania nad innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji, jak również nad zastosowaniem tej grupy leków jako terapii I rzutu w PBS. Autorzy wytycznych sugerują, że leki te, ze względu na znacznie większą siłę działania hamującego na *BCR/ABL*, prawdopodobnie w nie-

dalekiej przyszłości znajdują zastosowanie w terapii I-rzutowej (odsetek CCR przy terapii TKI II generacji w leczeniu I-rzutowym po 12 miesiącach wynosi w grupie pacjentów leczonych dazatynibem – 97%, nilotynibem – 96%).

2.9.2 Wytyczne europejskie

2.9.2.1 Wytyczne ESMO 2010

Według wytycznych *European Society of Medical Oncology* (ESMO)²⁰ faza akceleracji definiowana jest jako: 15-29% blastów we krwi lub szpiku kostnym, > 20% bazofili (granulocytów zasadochłonnych) we krwi, trombocytoza, trombocytopenia niezwiązana z terapią, zaburzenia cytogenetyczne w klonie Ph+. Faza przełomu blastycznego charakteryzuje się $\geq 30\%$ blastów we krwi lub szpiku, lub pozaszpikowymi naciekami białaczkowymi.

Przeszczepianie allogenicznych komórek macierzystych nie jest zalecane w pierwszym rzucie leczenia PBS z powodu związanej z nim śmiertelności – leczenie farmakologiczne wykazuje przewagę nad przeszczepianiem w pierwszym rzucie leczenia PBS. Dzięki wynikom badania IRIS, jako standardową terapię pierwszego rzutu w fazie przewlekłej PBS uznano imatynib w dawce 400 mg dziennie.²¹ Większe dawki imatynibu nie są wskazane (nie wykazano przewagi dawki 800 mg nad 400 mg dziennie). Aktualizacja badania IRIS potwierdziła i poszerzyła wcześniejsze wyniki – raportowano 84% przeżycie wolne od progresji, 88% całkowite przeżycie po 6 latach.²² Leczenie IFN- α w monoterapii nie jest już zalecane. Leczenie skojarzone interferonem alfa z imatynibem jest w trakcie badań fazy III. Leczenie hydroksykarbamidem również nie jest już zalecane poza krótkimi okresami lub jako leczenie paliatywne. Bezpodstawna jest praktyka przepisywania tego leku u osób starszych, gdyż imatynib jest skuteczny w PBS niezależnie od wieku chorych.

Odpowiedź na leczenie imatynibem definiuje się jako optymalną, suboptymalną lub niepowodzenie leczenia (brak odpowiedzi) – patrz tabela poniżej. Rozpoznanie niepowodzenia leczenia jest oparte na badaniu hematologicznym i cytogenetycznym. Odpowiedź molekularna w 18. miesiącu leczenia służy do odróżnienia odpowiedzi optymalnej od suboptymalnej. Leczenie imatynibem powinno być kontynuowane w przypadku odpowiedzi optymalnej. W przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem, leczenie drugiego rzutu stanowią również inhibitory kinazy tyrozynowej w zależności od zidentyfikowanej mutacji *BCR-ABL* – dazatynib i nilotynib. Około 50% pacjentów w fazie przewlekłej opornych na imatynib lub nietolerujących imatynibu osiąga CCgR przy zastosowaniu tych dwóch leków. Leki te nie są jednak skuteczne w przypadku mutacji domeny kinazy T315I *BCR-ABL*. Odpowiedź na leczenie dazatynibem i nilotynibem jest szybka i w ciągu 6 miesięcy możliwe jest zdecydowanie o kontynuacji terapii TKI II generacji lub o potrzebie przeszczepienia allogenicznych komórek macierzystych, jeżeli pacjent kwalifikuje się do przeszczepu. Kryteria kwalifikacji do przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego zostały poszerzone poprzez przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem lub zabiegi niemieloablacyjnego przeszczepienia i poprzez dostępność

alternatywnych źródeł komórek macierzystych układu krwiotwórczego, takich jak krew pępowinowa. W przypadku odpowiedzi suboptymalnej na imatynib, co często odpowiada stanowi przejściowemu, najlepsza opcja terapeutyczna jest wciąż przedmiotem badań. Pacjenci mogą dalej otrzymywać imatynib, w tej samej dawce lub większej, ale mogą również spróbować leczenia inhibitorem II generacji.

W przypadku progresji choroby z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, wybór dalszego leczenia zależy od wcześniejszego leczenia – może być to inny niż w fazie przewlekłej inhibitor kinazy tyrozynowej, inne doświadczalne substancje, *homocetaxine* lub cytotoksyczna chemioterapia. Należy zawsze dążyć do przeszczepienia allogenicznych komórek macierzystych, jeżeli jest to możliwe.

Tab. 7. Odpowiedź na leczenie imatynibem wg ESMO 2010.

Moment oceny/odpowiedź	Optymalna	Suboptymalna	Niepowodzenie
3 miesiące	CHR	< CHR	bez CHR
6 miesięcy	≥ PCgR	< PCgR	bez CgR
12 miesięcy	CCgR	< CCgR	< PCgR
18 miesięcy	≥ MMolR	< MMolR	< CCgR
kiedykolwiek w trakcie leczenia	brak utraty odpowiedzi	utrata MMolR mutacje*	utrata CHR utrata CCgR mutacje*

CHR – liczba białych krwinek < $10 \cdot 10^9/l$, brak niedojrzałych, < 5% bazofili, trombocytów < $450 \cdot 10^9/l$, ślędzona niewyczuwalna dotykiem;

PCgR – 1 do 35% metafaz Ph+;

CCgR – brak metafaz Ph+;

MMolR – *BCR-ABL:ABL* < 0,10% wg Międzynarodowej Skali (ang. *International Scale*) w RQ-PCR;

* mutacje domeny kinazy *BCR-ABL* wciąż wrażliwe na imatynib.

W celu optymalizacji leczenia i wyników kosztowo-efektywnych należy monitorować pacjentów. Monitorowanie (parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych) jest zalecane na początku i co 2 tyg. w ciągu trzech pierwszych miesięcy. Od 3. miesiąca zaleca się badania cytogenetyczne aż do osiągnięcia i potwierdzenia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, a RQ-PCR zalecane jest co 3 miesiące aż do osiągnięcia i potwierdzenia większej odpowiedzi molekularnej. Jeżeli CCgR i MMolR zostaną osiągnięte i potwierdzone, badania cytogenetyczne mogą być wykonywane co 12 miesięcy, a RQ-PCR co 6 miesięcy, chyba że pacjent miał wysokie ryzyko wg Sokala lub osiągnął odpowiedź suboptymalną – wtedy należy monitorować pacjenta z większą częstością. Testy skriningowe w kierunku mutacji domen kinazy *BCR-ABL* są zalecane jedynie w przypadku niepowodzenia leczenia lub odpowiedzi suboptymalnej. Pomiar stężenia imatynibu we krwi obwodowej zalecany jest jedynie w przypadku odpowiedzi subop-

tymalnej, niepowodzenia leczenia, działań niepożądanych lub toksyczności ograniczającej dawkę.

W wytycznych inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji nie są wymienione jako opcje terapeutyczne w I rzucie leczenia PBS. Dazatynib zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 października 2010 r. (w USA 28 października 2010 r.), a nilotynib 23 września 2010 r. (w USA 17 czerwca 2010 r.), stąd brak wskazania powyższych leków jako standardowego postępowania terapeutycznego jest uzasadniony.

2.9.2.2 Zalecenia *European LeukemiaNet* 2009

Opisane w wytycznych ESMO 2010 postępowanie w I i II rzucie leczenia chorych w przewlekłej fazie PBS pokrywa się z zaleceniami *European LeukemiaNet* 2009.^{23,24,25} Zalecenia *European LeukemiaNet* są bardziej szczegółowe i przedstawiono je poniżej.

Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów w fazie przewlekłej PBS:

- 1) I rzut leczenia – wszyscy pacjenci leczeni imatynibem w dawce 400 mg/d;^{†††}
- 2) II rzut leczenia (po imatynibie):
 - a. toksyczność leczenia imatynibem lub nietolerancja imatynibu – leczenie dazatynibem lub nilotynibem;
 - b. odpowiedź suboptymalna na imatynib – kontynuować leczenie imatynibem w tej samej dawce lub wypróbować większą dawkę, lub leczyć dazatynibem albo nilotynibem;
 - c. niepowodzenie leczenia imatynibem – zastosować dazatynib lub nilotynib, a jeżeli doszło do progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, jak również u pacjentów posiadających mutację T315I, dokonać przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych;
- 3) III rzut leczenia:
 - a. suboptymalna odpowiedź na dazatynib lub nilotynib – kontynuować leczenie dazatynibem lub nilotynibem, rozważyć przeszczepienie allogeniczne u pacjentów z czynnikami ostrzegawczymi (uprzednia oporność hematologiczna na imatynib, mutacje) oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) ≤ 2 ;
 - b. niepowodzenie leczenia dazatynibem lub nilotynibem – transplantacja allogeniczna.

^{†††} Z wyjątkiem kobiet w ciąży, które powinny dostawać interferon alfa (IFN- α może być również stosowany u pacjentów niskiego ryzyka, u których niewłaściwe jest stosowanie imatynibu z powodu zażywanych leków lub chorób towarzyszących). Hydroksykarbamid może być stosowany jedynie w krótkim okresie lub u pacjentów, u których niezalecane są TKI.

Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów w fazie akceleracji i przełomu blastycznego PBS:

- 1) leczenie I rzutu (pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej) – przeszczepienie allogeniczne poprzedzone imatynibem w dawce 600 lub 800 mg, dazatynibem lub nilotynibem, w przypadku obecności mutacji słabo wrażliwej na imatynib;
- 2) leczenie II rzutu (pacjenci leczeni wcześniej imatynibem) – transplantacja allogeniczna, poprzedzona leczeniem dazatynibem lub nilotynibem.

Kryteria odpowiedzi na leczenie imatynibem zgodnie z zaleceniami *European LeukemiaNet* różnią się od kryteriów ESMO 2010 – przedstawiono je w poniższej tabeli. W opracowaniu podano również tymczasowe definicje odpowiedzi na inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji, dazatynib i nilotynib, jako leczenie II rzutu u pacjentów w fazie przewlekłej opornych na imatynib, które zamieszczono w tabeli 9.

Rozpoznanie niepowodzenia leczenia oparte jest na badaniu cytogenetycznym lub hematologicznym (oporność pierwotna - brak odpowiedniej odpowiedzi cytogenetycznej w różnych punktach czasowych; oporność wtórna - utrata odpowiedzi cytogenetycznej lub hematologicznej). Odpowiedź molekularna w 18. miesiącu jest kryterium rozróżnienia odpowiedzi optymalnej od suboptymalnej.

Jakakolwiek utrata CHR lub CCgR związana jest z krótszym przeżyciem wolnym od progresji choroby i krótszym przeżyciem całkowitym.²⁶ Wartość prognostyczna utraty MMolR w odniesieniu do przeżycia chorych jest kontrowersyjna i wymaga lepszego zbadania.^{16,27,28}

Tab. 8. Odpowiedź na leczenie imatynibem w I rzucie we wczesnej fazie przewlekłej wg *European LeukemiaNet*.

Moment oceny/odpowieź	Optymalna	Suboptymalna	Niepowodzenie	Warunki ostrzegawcze
rozpoznanie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	wysokie ryzyko; CCA/Ph+
3 miesiące	CHR oraz \geq mCgR	brak CgR	< CHR	nie dotyczy
6 miesięcy	\geq PCgR	PCgR	brak CgR	nie dotyczy
12 miesięcy	CCgR	< CCgR	< PCgR	< MMolR
18 miesięcy	\geq MMolR	< MMolR	< CCgR	nie dotyczy
kiedykolwiek w trakcie leczenia	stabilna lub zwiększona MMolR (zmniejszanie się ilości transkryptu)	utrata MMolR; mutacje*	utrata CHR utrata CCgR mutacje**, CCA/Ph+	wzrost ilości transkryptu; CCA/Ph-

CHR – liczba białych krwinek $<10 \cdot 10^9/l$, brak niedojrzałych granulocytów – mieloblastów, promielocytów i mielocytów, $<5\%$ bazofili, trombocytów $<450 \cdot 10^9/l$, śledziona niewyczuwalna dotykaniem;

odpowiedź cytogenetyczna: CCgR – brak metafaz Ph+; PCgR – 1 do 35% metafaz Ph+; mCgR – 36-65% metafaz Ph+; minCgR – 66-95% metafaz Ph+; brak CgR – > 95% metafaz Ph+; dawniej posługiwano się pojęciem większej odpowiedzi cytogenetycznej, która łączyła odpowiedź cytogenetyczną całkowitą i częściową, obecnie odpowiedzi te traktuje się niezależnie, ponieważ odmiennie wpływają na czas wolny od zdarzeń i progresji choroby;²⁹

odpowiedź molekularna: CMoR – niewykrywalny transkrypt mRNA *BCR-ABL* w RQ-PCR lub w dwóch kolejnych próbkach krwi odpowiedniej jakości (czułość > 10⁴); MMoR - *BCR-ABL:ABL* (lub inne geny niezbędne do utrzymania metabolizmu komórkowego) ≤ 0,1% według Międzynarodowej Skali;

CCA/Ph+ - zaburzenia cytogenetyczne w klonie Ph+; zostały uznane za warunek ostrzegawczy, jeśli stwierdzono je przy rozpoznaniu, jednakże ich stwierdzenie w trakcie leczenia (tzn. progresja klonalna) świadczy o niepowodzeniu leczenia; wymagane są dwa kolejne badania cytogenetyczne, które wykazują obecność tej samej anomalii w co najmniej dwóch komórkach Ph+;

* mutacje domeny kinazy *BCR-ABL* wciąż wrażliwe na imatynib;

** mutacje domeny kinazy *BCR-ABL* słabo wrażliwe na imatynib.

Tab. 9. Tymczasowe definicje odpowiedzi na inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji, dazatyynib i nilotyynib, jako leczenie II rzutu u pacjentów w fazie przewlekłej opornych na imatynib.

Moment oceny/odpowiedź	Suboptymalna	Niepowodzenie	Warunki ostrzegawcze
rozpoznanie	nie dotyczy	nie dotyczy	hematologiczna oporność na IM, CCA/Ph+ (progresja klonalna); mutacje*
3 miesiące	mCgR	brak CgR, nowe mutacje*	minCgR
6 miesięcy	PCgR	minCgR, nowe mutacje*	mCgR
12 miesięcy	< MMoR	< PCgR, nowe mutacje*	

ilość transkryptu *BCR-ABL1* w 3. miesiącu również uważana jest za ważną prognostycznie;

* mutacje słabo wrażliwe na imatynib.

Monitorowanie parametrów hematologicznych jest zalecane przy rozpoznaniu, następnie co 15 dni do czasu uzyskania i potwierdzenia CHR, a potem co najmniej raz na 3 miesiące lub w miarę potrzeby. Monitorowanie parametrów cytogenetycznych^{###} zalecane jest: przy rozpoznaniu, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach; następnie co 6 miesięcy do czasu uzyskania i potwierdzenia CCgR, potem co 12 miesięcy, jeśli nie można zapewnić regularnego monitorowania molekularnego; zawsze w przypadku niepowodzenia leczenia (pierwotna lub wtórna oporność) oraz w razie pojawienia się niewyjaśnionej niedokrwistości, leukopenii lub małopłytkowości. Badanie odpowiedzi molekularnej wykonywać należy w postaci RQ-PCR co 3 miesiące do czasu uzyskania i potwierdzenia MMoR, później co najmniej raz na 6 miesięcy oraz w postaci analizy mutacji w przypadku odpowiedzi suboptymalnej lub niepowodzenia leczenia; zawsze wymagane przed zmianą leczenia na inne TKI lub inne metody leczenia.

^{###} Badanie cytogenetyczne powinno być wykonywane klasyczną metodą prążkową; metoda FISH nie może być stosowana do oceny odpowiedzi mniejszej niż optymalna.

Podobnie jak w wytycznych ESMO z 2010 r., w wytycznych *European LeukemiaNet* inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji nie są wymienione jako opcje terapeutyczne w I rzucie leczenia PBS.

2.9.2.3 Wytyczne NICE 2011

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) są w trakcie opracowania. Obecnie (13.12.2011 r.) dostępny jest dokument przedstawiony do konsultacji społecznych „*Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document*”, który stanowi wstępne rekomendacje stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.³⁰

Oba leki zostały uznane za terapie o wyższej skuteczności niż imatynib w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych. Autorzy wskazują, że nie ma wystarczających dowodów naukowych dających możliwość wnioskowania o przewadze któregokolwiek z inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (tj. dazatynibu lub nilotynibu).

Zgodnie ze wstępnymi rekomendacjami:

- **nilotynib jest rekomendowany** jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu chorych z PBS w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych pod warunkiem zapewnienia przez producenta leku rabatów uzgodnionych w ramach programu lekowego;
- **imatynibu w standardowej dawce rekomendowany** jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu chorych z PBS w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych;
- **dazatynib nie jest rekomendowany** jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu chorych z PBS w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych.

Zgodnie z uzasadnieniem NICE, brak pozytywnej rekomendacji dla dazatynibu wynika z braku spełnienia warunku kosztowej efektywności leku, tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności w zakresie 20 000-30 000 GBP z perspektywy płatnika (tj. *National Health Service*).

2.9.3 Wytyczne amerykańskie

W wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej opublikowanych w 2009 r. zalecanym TKI w pierwszym rzucie leczenia był imatynib.³¹ **W najnowszej wersji wytycznych dostępnej na stronie NCCN (2.2012) w leczeniu pierwszego rzutu rekomendowane są trzy substancje czynne:**³²

- **dazatynib w dawce 100 mg/dzień,**
- **nilotynib w dawce 600 mg/dzień,**
- **imatynib w dawce 400 mg/dzień.**

Powyższe zalecenie otrzymały kategorię 2A, co oznacza, że wnioskowanie jest poparte dowodami naukowymi o niskiej jakości przy jednomyślnym uznaniu interwencji za odpowiednią przez NCCN.

W treści wytycznych autorzy wskazują, że w przypadku chorych z pośrednim lub złym rokowaniem preferowanymi lekami powinny być inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (wstępne dane).

Jako leczenie I rzutu u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ i *BCR-ABL*+ zalecane są: imatynib w dawce 400 mg na dzień, nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie i dazatynib w dawce 100 mg na dzień. Należy rozważyć oprócz TKI przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub udział chorych w badaniach klinicznych. Po 3 miesiącach terapii pacjenci, którzy uzyskali remisję hematologiczną powinni kontynuować leczenie tą samą dawką imatynibu, nilotynibu lub dazatynibu, a po 6 miesiącach powinni zostać ocenieni ze względu na odpowiedź cytogenetyczną. U pacjentów, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 3 mies. leczenia zaleca się terapię dazatynibem 100 mg/1xd lub nilotynibem 400 mg/2xd (drugi rzut leczenia). U pacjentów, którzy po 6 mies. leczenia osiągnęli CCgR, PCgR lub mCgR należy kontynuować leczenie tą samą dawką imatynibu (400 mg/1xd), nilotynibu (300 mg/2xd) lub dazatynibu (100 mg/1xd). Alternatywną opcją dla pacjentów z mCgR jest zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg (jeśli jest tolerowana). Pacjenci bez odpowiedzi cytogenetycznej leczeni są dazatynibem w dawce 100 mg dziennie lub nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy dziennie (drugi rzut leczenia w wyniku niepowodzenia leczenia). W momencie oceny pacjentów po 12 mies. terapii leczenie tą samą dawką imatynibu (400 mg/1xd), nilotynibu (300 mg/2xd) lub dazatynibu (100 mg/1xd) powinno być zachowane, jeżeli osiągnięto CCgR lub PCgR – w przypadku PCgR dawkę imatynibu można zwiększyć do 800 mg (jeśli jest tolerowana). Dazatynib w dawce 100 mg/1xd lub nilotynib w dawce 400 mg/2xd są zalecane u pacjentów z mCgR lub brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. leczenia. U pacjentów z nawrotem cytogenetycznym zaleca się: zwiększenie dawki imatynibu do maksimum – 800 mg/d (jeśli jest tolerowana), leczenie dazatynibem (100 mg/1xd) lub nilotynibem (400 mg/2xd). Leczenie tą samą dawką imatynibu (400 mg/1xd), nilotynibu (300 mg/2xd) lub dazatynibu (100 mg/1xd) jest zalecane u pacjentów z CCgR po 18 mies. leczenia. Do opcji leczniczych dla pacjentów z PCgR lub nawrotem cytogenetycznym po 18 mies. leczenia należą: dazatynib w dawce 100 mg/1xd lub nilotynib w dawce 400 mg/2xd. W przypadku progresji choroby do fazy akceleracji stosowany jest dazatynib lub nilotynib. W przypadku progresji do fazy kryzy blastycznej należy stosować TKI - imatynib, dazatynib, nilotynib (w zależności od rodzaju mutacji) w połączeniu lub nie z odpowiednią chemioterapią oraz, jeżeli to możliwe, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. Alloge-

niczny przeszczep szpiku nie jest już terapią I rzutu w fazie przewlekłej PBS. Zalecany jest u pacjentów z mutacją T315I, którzy nie odpowiadają na leczenie imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem. Po allogenicznym przeszczepie szpiku należy rozważyć podanie imatynibu, dazatynibu, nilotynibu, interferonu lub pegylowanego interferonu, lub infuzję limfocytów dawcy (albo udział w badaniu klinicznym).

Rozważenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalecane jest u wszystkich pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na imatynib w standardowej dawce (400 mg dziennie):

- < CHR w 3. mies.,
- brak CgR w 6. mies.,
- mCgR lub brak CgR w 12. mies.,
- PCgR w 18. mies.,
- nawrót cytogenetyczny w 12. lub 18. mies.

Pierwotną oporność hematologiczną na imatynib definiuje się jako brak osiągnięcia remisji hematologicznej w ciągu 3-6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia imatynibem, pierwotną oporność cytogenetyczną – jako brak uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej na jakimkolwiek poziomie w ciągu 6 mies., większej CgR w ciągu 12 mies. lub CCgR w ciągu 18 mies., a wtórna oporność powstaje w wyniku reaktywacji aktywności *BCR-ABL*.

Definicje odpowiedzi hematologicznych, cytogenetycznych i molekularnych podano poniżej:

- CHR – liczba białych krwinek < $10 \cdot 10^9/l$, brak niedojrzałych komórek, takich jak blasty, promielocyty i mielocyty w krwi obwodowej, liczba trombocytów < $450 \cdot 10^9/l$, brak objawów choroby i powiększenia śledziony;
- na częściową odpowiedź hematologiczną wskazuje obecność niedojrzałych komórek, liczba trombocytów < $450 \cdot 10^9/l$, przetrwała splenomegalia, ale o wielkości < 50% liczby przed leczeniem;
- odpowiedź cytogenetyczna: CCgR – brak metafaz Ph+; większa CgR – 0-35% (całkowita + częściowa CgR); PCgR – 1 do 34% metafaz Ph+; mCgR – 35-90% metafaz Ph+;
- odpowiedź molekularna: CMolR – niewykrywalny transkrypt mRNA *BCR-ABL* w RT-PCR; MMolR – redukcja $\geq 3\text{-log}$ *BCR-ABL* mRNA.

3 Specyficzne rekomendacja dla dazatynibu

*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*³³

Patrz rozdz. 2.9.2.3 Wytyczne NICE 2011.

*Scottish Medicines Consortium (SMC)*³⁴

Szkocka agencja nie oceniała leku w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

*Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)*³⁵

W agencji oceny technologii medycznych w Szwecji nie oceniano dazatynibu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

*Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*³⁶ i *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*³⁷

W niemieckich agencjach oceny technologii medycznych nie oceniano dazatynibu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

*Haute Autorité de Santé (HAS)*³⁸

W agencji francuskiej nie zidentyfikowano specyficznych rekomendacji dla dazatynibu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*³⁹

W agencji kanadyjskiej nie oceniano leku w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*⁴⁰

Australijska agencja w lipcu 2011 wydała pozytywną rekomendację w odniesieniu do stosowania dazatynibu i nilotynibu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Agencja wskazuje, że pomimo wykazanej wyższej skuteczności dazatynibu w porównaniu z imatynibem w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych, wpływ surogatów na twarde punkty końcowe (tj. przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby) jest niepewny. Tym samym nie jest wskazane wnioskowanie oparte o kosztową efektywność leku. PBAC uznaje dazatynib w dawce 100 mg za nie gorszą opcję terapeutyczną (*non-inferior*) niż imatynib w dawce 400 mg oraz nilotynib w dawce 600 mg i 800

mg. Agencja wskazuje na zasadne przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do analizowanych opcji terapeutycznych.

4 Interwencja

4.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dazatynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁴¹

Ze względu na niską liczbę pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową i ostrą białaczką limfoblastyczną w dniu 23 grudnia 2005 r. preparat Sprycel uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach; numery pozwolenia: EU/3/05/338 i EU/3/05/339).⁴¹ Na spotkaniu Komitetu ds. Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi (ang. *the Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), które odbyło się w dniach 18-21 października 2010 r., rozszerzono wskazanie dla dazatynibu jako leku sierociego do leczenia dorosłych chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przewlekłej fazie.⁴²

Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	dazatynib
Nazwa handlowa	Sprycel®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory kinazy białkowej (L01XE06)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	20 mg dazatynibu
	50 mg dazatynibu
	70 mg dazatynibu
	80 mg dazatynibu
	100 mg dazatynibu
	140 mg dazatynibu
Data dopuszczenia do obrotu	20 listopada 2006
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/06/363/001-015
Podmiot odpowiedzialny	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
	Uxbridge Business Park
	Sanderson Road
	Uxbridge UB8 1DH
	Wielka Brytania

4.2 Mechanizm działania

Dazatynib należy do grupy inhibitorów kinazy proteinowej.

Dazatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC, a także liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ (płytkopochodny czynnik wzrostu, ang. *platelet-derived growth factor*). Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on z nieaktywną i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej na imatynib, jak i odpornej na niego. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych.

In vivo, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu PBS, dazatynib zapobiegał progresji przewlekłej fazy PBS do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami PBS przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

4.3 Zarejestrowane wskazania

Dazatynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przewlekłej fazie;
- przewlekłą białaczką szpikową w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metanosulfonianem imatynibu;
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z chromosomem Philadelphia oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBS, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

4.4 Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w przewlekłej fazie PBS wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) PBS, lub w ostrej bia-

łącze limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie.

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem dazatynibu prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej.

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z PBS oraz z Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła PBS) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza PBS lub Ph+ ALL) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową.

W przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego w badaniach klinicznych stosowano zmianę dawkowania leku.

4.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania dazatynibu jest nadwrażliwość na dazatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Środki ostrożności dotyczące stosowania dazatynibu powinny być zachowane w przypadku:

- jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 lub wpływających na jego aktywność, ponieważ dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4);
- podawania leku pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby;
- pacjentów, u których konieczne jest stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowych;
- pacjentów powyżej 65. r.ż. (powoduje retencję płynów).

4.6 Działania niepożądane

Opisane poniżej dane odnoszą się do stosowania dazatynibu u 2 440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej z co najmniej 12-miesięcznym okresem obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) i 2 182 pacjentów z PBS z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę). Mediana czasu leczenia w tej populacji pacjentów wynosiła 15 miesięcy (zakres od 0,03 miesiąca do 36 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2 440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 miesiąca do 24 miesięcy) dla dazatynibu i 14 miesięcy (zakres od 0,3 miesiąca do 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg.

U większości pacjentów leczonych dazatynibem występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów było od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych dazatynibem i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 15% w fazie przewlekłej PBS, 16% w fazie akceleracji PBS, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego PBS, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego PBS i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie PBS, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych był mniejszy u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 16%); wskaźniki przerywania stosowania leku i zmniejszenia dawki były również mniejsze u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę. Również u pacjentów z zaawansowaną postacią PBS i Ph+ ALL rzadziej zmniejszano dawkę lub przerywano leczenie w grupie stosujących dawkę 140 mg raz na dobę niż w grupie przyjmujących dawkę 70 mg podawaną dwa razy na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej PBS, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych dazatynibem. U 10 z 215 pacjentów w fazie przewlekłej PBS, którzy nie tolerowali imatynibu, wystąpił ten sam 3. lub 4. stopień toksyczności niehematologicznej po podaniu dazatynibu co po wcześniejszym podaniu imatynibu. Po zmniejszeniu dawki 8 z 10 pacjentów tolerowało zmniejszoną dawkę i mogło kontynuować leczenie dazatynibem.

U pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi były: retencja płynów (włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej) (19%), biegunka (17%), bóle głowy (12%), wysypka (11%), bóle kostno-mięśniowe (11%), nudności (8%), zmęczenie (8%), ból mięśni (6%), wymioty (5%) i zapalenie mięśni (4%). U pacjentów leczonych dazatynibem z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi były: retencja płynów (włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej), biegunka, bóle głowy, nudności, wysypki skórne, duszność, krwawienie, zmęczenie, bóle kostno-mięśniowe, zakażenie, wymioty, kaszel, ból brzucha i gorączka. Gorączka neutropeniczna związana ze stosowaniem leku wystąpiła u 5% pacjentów leczonych dazatynibem z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem.

W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem zalecano zakończenie leczenia imatynibem co najmniej na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem.

Działania niepożądane (z wyjątkiem zaburzeń badań laboratoryjnych) u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem dazatynibu oraz po wprowadzeniu dazatynibu do obrotu zebrano w poniższej tabeli. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) oraz o częstości nieznannej (nie można ocenić częstości występowania na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 11. Profil bezpieczeństwa dazatynibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne) często: zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem <i>Herpes</i> , zakażenia przewodu pokarmowego niezbyt często: posocznica/sepsa (czasem zakończona zgonem)
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	niezbyt często: zespół rozpadu guza
zaburzenia krwi i układu chłonnego	często: gorączka z granulocytopenią, pancytopenia rzadko: aplazja układu czerwonych krwinek
zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często: nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często: anoreksja, anemia, zaburzenia łaknienia niezbyt często: hiperurykemia, hipoalbuminemia
zaburzenia psychiczne	często: depresja, bezsenność niezbyt często: lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: bóle głowy często: neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność niezbyt często: krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym,* omdlenie, drżenia, niepamięć rzadko: udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
zaburzenia oka	często: zaburzenia widzenia (w tym zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu niezbyt często: zapalenia spojówek
zaburzenia ucha i błędnika	często: szumy uszne niezbyt często: zawroty głowy
zaburzenia serca	często: zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca,** wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
zaburzenia naczyniowe	<p>(w tym tachykardia), kołatanie serca</p> <p>niezbyt często: zawał serca, wydłużenie odstępu QT, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca</p> <p>rzadko: przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy</p> <p>nieznana: migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków</p> <p>bardzo często: krwotok#</p> <p>często: nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy</p> <p>niezbyt często: niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył</p> <p>rzadko: sinica marmurkowata</p> <p>nieznana: zakrzepica/zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)</p>
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>bardzo często: wysięk w jamie opłucnej, duszność</p> <p>często: kaszel, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc</p> <p>niezbyt często: skurcz oskrzeli, astma</p> <p>rzadko: ostry zespół zaburzeń oddychania</p> <p>nieznana: śródmiąższowa choroba płuc</p>
zaburzenia żołądka i jelit	<p>bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha</p> <p>często: krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej</p> <p>niezbyt często: zapalenie trzustki, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze, szczelina odbytu, dysfagia</p> <p>rzadko: gastroenteropatia związana z utratą białka</p> <p>nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem</p>
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>niezbyt często: zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza</p>
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>bardzo często: wysypka skórna##</p>

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
	często: łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się niezbyt często: ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrody- stezji dłoniowopodeszwowej
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często: bóle kostno-mięśniowe często: bóle stawów, bóle mięśni, zapalenie mięśni, osłabienie mięśni niezbyt często: sztywność mięśniowo szkieletowa, rabdomioliza rzadko: zapalenie ścięgien
zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często: niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często: ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchowny, [†] gorączka często: osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze niezbyt często: złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
badania diagnostyczne	często: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała niezbyt często: zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: stłuczenia

* w tym: krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak pod-
twardówkowy i krwotok podtwardówkowy;

** w tym: zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa,
zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa;

bez krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień w ośrodkowym układzie nerwowym, te objawy niepożądane wymieniono odpowiednio w „zaburzeniach
żołądka i jelit” i „zaburzeniach układu nerwowego”;

w tym: wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszczająca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa;

† w tym: obrzęk uszu, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk prącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

W tabeli poniżej. zebrano częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni i 3. lub 4. stopnia ciężkości dla dawki dazatynibu 100 mg dziennie z badania fazy III dotyczącego optymalizacji dawkowania.

Tab. 12. Działania niepożądane wszystkich stopni lub stopnia 3.-4. ciężkości choroby – przewlekła faza PBS (dazatynib 100 mg/1xd; 165 chorych). Badanie III fazy dotyczące optymalizacji dawkowania.

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, %	Stopień 3-4, %
biegunka	27	2
retencja płynów	34	4
obrzęk powierzchowny	18	0
wysięk opłucnowy	18	2
obrzęk uogólniony	3	0
zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca*	0	0
wysięk osierdziowy	2	1
obrzęk płuc	0	0
nadciśnienie płucne	0	0
krwotok	11	1
krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1

* w tym zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa.

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej PBS w fazie przewlekłej wysięk w jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących dazatynib. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 do 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 do 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia dazatynibem i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych. Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 do 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie dazaty-

nibem, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących dazatynib, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej PBS w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących dazatynib, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej leczonych dazatynibem, u których stwierdzono mielosupresję stopnia 3. lub 4., powrót do stanu wyjściowego następował zwykle po krótkim zaprzestaniu podawania i (lub) zmniejszeniu dawki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

U pacjentów z PBS z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość). Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość występowania zaburzeń hematologicznych 3. i 4. stopnia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Odsetek pacjentów (%) z zaburzeniami hematologicznymi 3. i 4. stopnia według CTC w badaniach klinicznych z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem.

Wskaźniki hematologiczne	Faza przewlekła, n=1 150	Faza akceleracji, n=502	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego, n=280	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego i Ph+ALL, n=250
neutropenia	47	69	80	79
małopłytkowość	41	72	82	78
niedokrwistość	19	55	75	46

Ph+ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia.

Klasyfikacja stopni według *Cancer Therapy Evaluation Program Common Toxicity Criteria* (CTC): neutropenia (stopień 3. $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 0.5 \times 10^9/l$); małopłytkowość (stopień 3. $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 25 \times 10^9/l$); niedokrwistość (hemoglobina stopień 3. $\geq 65 - < 80 \text{ g/l}$, stopień 4. $< 65 \text{ g/l}$).

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej PBS w fazie przewlekłej, hipofosfatemię stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących dazatynib, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u $\leq 1\%$ pacjentów. Nie zaprzestano leczenia dazatynibem z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Chociaż profil bezpieczeństwa dazatynibu w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować.

5 Komparatory

Zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1”, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁴³

Według aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, obowiązującego programu zdrowotnego i wytycznych polskich z 2009 r. I rzutem leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej jest imatynib, a dazatynib i nilotynib należą do II rzutu leczenia PBS.

Ze względu na opublikowane dowody naukowe i zarejestrowane w 2010 r. rozszerzone wskazania dla dazatynibu i nilotynibu, oba leki zostały uznane jako opcje terapeutyczne w leczeniu I rzutu obok imatynibu.

W najnowszych amerykańskich wytycznych (NCCN, wersja 2.2012) uwzględniono wyniki najnowszych badań klinicznych, w efekcie czego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej Ph+ lub *BCR-ABL+* rekomendowane są 3 opcje terapeutyczne w pierwszym rzucie leczenia: IMA 400 mg/1xd, NIL 300 mg/2xd i DAZ 100 mg/1xd.

Również *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) w swoich wstępnych rekomendacjach z grudnia 2011 r. uznaje przewagą kliniczną leczenia dazatynibu i nilotynibu nad leczeniem imatynibem, wskazując oba inhibitory kinazy tyrozynowej jako porównywalne pod względem skuteczności klinicznej opcje terapeutyczne w leczeniu I rzutu (patrz rozdz. 2.9.2.3).

Autorzy polskich zaleceń postępowania w PBS z 2009 r. zwracali uwagę na możliwe w niedalekiej przyszłości, ze względu na znacznie większą siłę działania hamującego na *BCR/ABL*, zastosowanie TKI II generacji w leczeniu pierwszorzutowym. Wskazuje to na duży potencjał terapeutyczny nowych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej w I rzucie leczenia PBS, które mogą stanowić alternatywę dla leczenia imatynibem pomimo braku opublikowanych badań klinicznych w trakcie przygotowywania zaleceń.

Problemem przy leczeniu PBS może być również niestosowanie się do zaleceń lekarskich, na które wpływa m.in. częstość podawania leków (dazatynib podawany jest w pierwszym i drugim rzucie leczenia raz dziennie). W badaniu ADAGIO ok. 1/3 pacjentów została uznana za niestosujących się do zaleceń lekarskich.⁴⁴ Jedynie ~14% badanych przyjmowało pełną dawkę imatynibu. Średni odsetek nieprzyjętego leku był większy w przypadku odpowiedzi suboptymalnej niż optymalnej (23,2 vs 7,3%). Stosowanie się do przestrzegania przyjmowania leku przez pacjenta w odpowiednim czasie jest mniejsze w przypadku częstszego jego dawkowania.⁴⁵ Ułatwienia w przestrzeganiu zaleceń lekarskich (tj. podanie leku raz dziennie) może, oprócz wskazywanej przez NICE wyższej skuteczności dazatynibu w porównaniu z imatynibem, faworyzować dazatynib.

Stosowanie imatynibu wiąże się z 25%-31% oczekiwanym wzrostem 10-letniego przeżycia chorych w porównaniu z interferonem alfa.⁴⁶ Należy jednak pamiętać o dużym odsetku niepowodzeń terapii imatynibem w pierwszym rzucie leczenia – ok. 30% chorych

w ciągu 5 lat przerywa leczenie pierwszego rzutu imatynibem, m.in. z powodu nietolerancji tego leku lub oporności na leczenie imatynibem.¹⁰ Podniesienie dawki imatynibu w celu przeciwdziałaniu oporności na imatynib wiąże się z małym prawdopodobieństwem przyniesienia korzyści u chorych z niepowodzeniem leczenia w odniesieniu do odpowiedzi hematologicznej oraz u tych, którzy nie osiągnęli odpowiedzi cytogenetycznej podczas leczenia standardową dawką imatynibu.^{47,32} Z powodu istnienia tzw. niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. *unmet medical need*) należy rozważyć udostępnienie chorym nowych skutecznych leków (inne inhibitory kinazy tyrozynowej) w pierwszym rzucie leczenia PBS, co rekomendowane jest już w najnowszej wersji wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* oraz NICE.

W kontekście bezpośredniego celu analizy, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto dotychczasową praktykę kliniczną w Polsce tj. stosowanie imatynibu w I rzucie PBS. Dodatkowo ze względu na potencjalnie łączną weryfikację leków z grupy TKI II generacji (tj. dazatynibu i nilotynibu) w leczeniu I rzutu PBS jako opcji terapeutycznych dla imatynibu, za komparator przyjęto również nilotynib. Lek ten, pomimo braku dotychczasowych doświadczeń w jego stosowaniu w I rzucie PBS w Polsce, jest wskazywany w wytycznych NCCN oraz NICE i potencjalnie może być w spektrum opcji terapeutycznych w tej grupie chorych.

Tak zdefiniowany wybór komparatorów pokrywa istniejąca praktykę i uwzględnia możliwe jej zmiany związane z wprowadzaniem nowych opcji terapeutycznych.

5.1 Imatynib

5.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące imatynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁴¹

Imatynib został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków jako lek sierocy w leczeniu PBS 14 lutego 2001 r. (EU/3/01/021).

Tab. 14. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	imatynib
Nazwa handlowa	Glivec®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory kinazy białkowej (L01XE01)
Postać	kapsułki twarde lub tabletki powlekane
Dawka	50 mg imatynibu 100 mg imatynibu 400 mg imatynibu
Data dopuszczenia do obrotu	11 listopada 2003
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/01/198/001-013
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania

5.1.2 Mechanizm działania

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową *BCR-ABL in vitro* w komórce i *in vivo*. Imatynib kompetycyjnie blokuje miejsce wiązania ATP kinaz tyrozynowych (głównie *BCR-ABL*, lecz także *c-KIT* i *PDGF-R* – receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu, ang. *platelet-derived growth factor receptor*), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania fosforylacji białek biorących udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych. Imatynib powoduje zahamowanie proliferacji oraz apoptozę komórek białaczkowych, które wykazują ekspresję *BCR-ABL*, a jedynie w niewielkim stopniu wpływa na prawidłowe komórki krwiotwórcze posiadające normalny

gen *ABL* (w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii *BCR-ABL* dodatnich, tak, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z PBS z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z dodatnim chromosomem Philadelphia).

W badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych z użyciem *BCR-ABL* dodatnich komórek nowotworowych, imatynib samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe.

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji, PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. *stem cell factor*, SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji *kit*. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych *ABL* w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD (zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne, ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*), HES (zespół hipereozynofilowy, ang. *hypereosinophilic syndrome*)/CEL (przewlekła białaczka eozynofilowa, ang. *chronic eosinophilic leukemia*) i DFSP (włókniakomięsak guzowaty skóry, ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*). Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGF-R i kinazy *ABL*.^{2,41}

5.1.3 Zarejestrowane wskazania

Imatynib wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (*bcr-abl*, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu;
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PBS Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego;
- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią;
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii;
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu;
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α ;

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego;
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego;
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

5.1.4 Dawkowanie

Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi.

Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem. Pacjentom, którzy nie są zdolni połknąć kapsułek (dzieci), można rozpuścić zawartość kapsułek w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Ponieważ w badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na rozrodczość, a potencjalne ryzyko dla płodu ludzkiego nie jest znane, kobiety w wieku rozrodczym, które otwierają kapsułki należy poinstruować, żeby postępowały ostrożnie z ich zawartością; unikały kontaktu proszku ze skórą, oczami oraz nie wdychały go. Po zakończeniu takiego przygotowania produktu leczniczego należy natychmiast umyć ręce.

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej PBS. Faza przewlekła jest definiowana jako stan, który spełnia wszystkie podane kryteria: ilość blastów we krwi i szpiku jest $< 15\%$, ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest $< 20\%$, a liczba płytek jest $> 100 \times 10^9/l$.

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 600 mg/dobę u pacjentów w fazie akceleracji PBS. Faza akceleracji jest definiowana jako stan, który spełnia którekolwiek z podanych kryteriów: ilość blastów we krwi i szpiku jest $\geq 15\%$, ale $< 30\%$, ilość blastów i promielocytów we krwi i szpiku jest $\geq 30\%$ (pod warunkiem, że ilość blastów jest $< 30\%$), ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest $\geq 20\%$, liczba płytek jest $< 100 \times 10^9/l$ i jest to niezwiązane z leczeniem.

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 600 mg/dobę u pacjentów z PBS w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest $\geq 30\%$ lub jako obecność ognisk pozaszpikowych choroby innych niż w wątrobie i śledzionie.

W badaniach klinicznych leczenie imatynibem było kontynuowane do czasu progresji choroby. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej.

U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

5.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania imatynibu jest nadwrażliwość na imatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu. Środki ostrożności dotyczące stosowania imatynibu powinny być zachowane w przypadku:

- pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyrosynę;
- pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby;
- stosowania chemioterapii, o których wiadomo, że mogą powodować zaburzenia czynności wątroby;
- pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka niewydolności serca;
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek;
- stosowania substratów CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych.

U pacjentów leczonych imatynibem należy regularnie wykonywać pełne badania krwi, oceniać czynność wątroby i kontrolować masę ciała (retencja płynów).

5.1.6 Działania niepożądane

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć szereg objawów, których związek z działaniami niepożądanymi jest trudny do ustalenia ze względu na różnorodność objawów związanych z chorobą podstawową, jej postępem i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów

z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem.

Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki ustępujące po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających lub po zmniejszeniu dawki imatynibu. Obserwowano retencję płynów, która ustępowała zazwyczaj po tymczasowym odstawieniu leku. W przełomie blastycznym opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek.

Objawy niepożądane podczas leczenia imatynibem, występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach, zebrano w poniższej tabeli. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano działania niepożądane, takie jak: krwotok z guza/martwica guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklistego, zapalenie osierdzia, tamponada serca, zakrzepica/zator, ostra niewydolność oddechowa,^{§§§} śródmiąższowa choroba płuc, niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, rogowacenie liszajowate, liszaj płaski, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej (częstość występowania tych zdarzeń nie jest znana).

Niedobór krwinek u pacjentów z PBS (głównie neutropenia i małopłytkowość) zależy od stopnia zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. *absolute neutrophil count*, ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) i trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64% i 44–63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4. stopnia (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4. stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 3,6% i $< 1\%$ pacjentów. Średni czas trwania

^{§§§} Przypadki zgonu zgłaszano u pacjentów z chorobą zaawansowaną, ciężkimi zakażeniami, znaczną neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. Zmiany liczby krwinek występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami imatynibu ≥ 750 mg (badania I fazy). W przypadku niedoboru krwinek zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie imatynibem.

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ($< 5\%$) lub stężenia bilirubiny ($< 1\%$). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z PBS. Podczas leczenia imatynibem (bez określonego wskazania) występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby, z których niektóre zakończyły się zgonami.

Tab. 15. Profil bezpieczeństwa – Glivec®.

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p>niezbyt często: zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i>, <i>Herpes simplex</i>, zapalenie nosogardła, zapalenie płuc*, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica</p> <p>rzadko: zakażenia grzybicze</p>
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<p>rzadko: zespół rozpadu guza</p>
zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>bardzo często: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość</p> <p>często: pancytopenia, neutropenia z gorączką</p> <p>niezbyt często: trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych</p> <p>rzadko: niedokrwistość hemolityczna</p>
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>często: jadłowstręt</p> <p>niezbyt często: hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia</p> <p>rzadko: hiperkaliemia, hipomagnezemia</p>
zaburzenia psychiczne	<p>często: bezsenność</p> <p>niezbyt często: depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk</p> <p>rzadko: stan splątania</p>
zaburzenia układu nerwowego	<p>bardzo często: ból głowy**</p> <p>często: zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica</p> <p>niezbyt często: migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niepokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy</p> <p>rzadko: zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego</p>

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
zaburzenia oka	często: obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie niezbyt często: podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki rzadko: zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często: zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
zaburzenia serca	niezbyt często: kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca,# obrzęk płuc rzadko: niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
zaburzenia naczyniowe##	często: zaczerwienienie twarzy, krwotok niezbyt często: nadciśnienie, krwihak, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często: duszności, krwawienie z nosa, kaszel niezbyt często: wysięk opłucnowy,† ból gardła i krtani, zapalenie gardła rzadko: ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha†† często: wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka niezbyt często: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego,†† odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki rzadko: zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych niezbyt często: hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczką rzadko: niewydolność wątroby,^ martwica wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często: obrzęk okołoczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
	<p>często: świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło</p> <p>niezbyt często: wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe</p> <p>rzadko: ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa</p>
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>bardzo często: skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości^^</p> <p>często: obrzęk stawów</p> <p>niezbyt często: sztywność stawów i mięśni</p> <p>rzadko: osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia</p>
zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>niezbyt często: ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu</p>
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p>niezbyt często: ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny</p> <p>rzadko: krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika</p>
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>bardzo często: zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia</p> <p>często: osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni</p> <p>niezbyt często: ból klatki piersiowej, złe samopoczucie</p>
badania diagnostyczne	<p>bardzo często: zwiększenie masy ciała</p> <p>często: zmniejszenie masy ciała</p> <p>niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi</p> <p>rzadko: zwiększenie aktywności amylazy we krwi</p>

* zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z PBS po transformacji oraz u pacjentów z GIST;

** ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST;

w analizie pacjentolat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z PBS po transformacji niż u pacjentów z PBS w fazie przewlekłej;

zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z PBS po transformacji;

† wysięk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z PBS po transformacji niż u pacjentów z PBS w fazie przewlekłej;

†† ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST;

^ zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem;

^^ bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z PBS w porównaniu z pacjentami z GIST.

5.2 Nilotynib

5.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące nilotynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – nilotynibu.⁴¹

Nilotynib został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków jako lek sierocy w leczeniu PBS 22 maja 2006 r. (EU/3/06/375).

Tab. 16. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	nilotynib
Nazwa handlowa	Tasigna®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory kinazy białkowej (L01XE08)
Postać	kapsułki twarde
Dawka	150 mg nilotynibu 200 mg nilotynibu
Data dopuszczenia do obrotu	19 listopada 2007
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/422/001-011*
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania

* zgodnie z najnowszymi danymi z 2012 r. również EU/1/07/422/012.

5.2.2 Mechanizm działania

Nilotynib to silnie działający inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny *BCR-ABL* – zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP (adenozynotrifosforan) w sposób silnie hamujący niezmutowane białko *BCR-ABL* i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form *BCR-ABL* opornych na imatynib (poza mutacją T315I). Selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki Ph+ u pacjentów z PBS.

W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność.

Nilotynib nie wykazuje działania lub wykazuje słabe działanie na większość innych badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, Kit i Ephrin, które hamuje w stężeniach z zakresu osiąganego po doustnym podaniu dawek leczniczych, zalecanych w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.

5.2.3 Zarejestrowane wskazania

Nilotynib wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (PBS) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia;
- PBS 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 PBS w przełomie blastycznym.

5.2.4 Dawkowanie

Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z PBS. Zaleca się podawanie dawki nilotynibu:

- 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej,
- 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z PBS w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na uprzednie leczenie.

W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązanej z chorobą podstawową - białaczką - może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki.

5.2.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania nilotynibu jest nadwrażliwość na nilotynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.****

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby i istotnymi zaburzeniami serca (nilotynib może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolaryzacji komórek serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG). Ze względu na możliwość wystąpienia trombocytopenii, neutropenii

**** Nilotynibu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

i niedokrwistości należy wykonywać badanie morfologii krwi co dwa tygodnie, a później co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i nilotynibu oraz podawać nilotynibu z pokarmem. Środki ostrożności dotyczące stosowania nilotynibu powinny być zachowane w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki i po zabiegu całkowitego wycięcia żołądka. Nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

5.2.6 Działania niepożądane

Dane przedstawione poniżej dotyczą narażenia na nilotynib 279 pacjentów z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej, leczonych 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu III fazy. Mediana czasu trwania narażenia na lek wyniosła 25 miesięcy (zakres: 0,1 miesiąca-35,4 miesiąca).

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Ból w nadbrzuchu, łysienie, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha, obrzęki obwodowe, niestrawność i bóle kończyn obserwowano rzadziej ($< 10\%$ i $\geq 5\%$), miały one nasilenie od lekkiego do umiarkowanego, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem, miało miejsce u 9% pacjentów.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (17%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły u 1% pacjentów przyjmujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 2,5% tych pacjentów.

Średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano bezwzględnych wartości QTcF > 500 msec podczas leczenia nilotynibem. Zwiększenie QTcF powyżej 60 msec względem stanu początkowego odnotowano u $< 1\%$ pacjentów podczas leczenia nilotynibem. Nie odnotowano żadnego przypadku nagłego zgonu lub zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes” (przemijających lub utrwalonych). W żadnym momencie leczenia nie obserwowano zmniejszenia średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) względem stanu początkowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono LVEF $< 45\%$ podczas leczenia, ani bezwzględnego zmniejszenia LVEF o ponad 15%.

Objawy niepożądane podczas leczenia nilotynibem zebrano w poniższej tabeli. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$,

<1/100), o częstości nieznanej (pojedyncze przypadki). W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 17. Profil bezpieczeństwa – nilotynib.

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p>często: zapalenie mieszków włosowych</p> <p>niezbyt często: zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie błony śluzowej nosa)</p> <p>częstość nieznana: zakażenie wirusem opryszczki, kandydoza jamy ustnej, ropień podskórny, ropień odbytu, czyrak, grzybica stóp</p>
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<p>często: brodawczak skóry</p> <p>częstość nieznana: brodawczak jamy ustnej</p>
zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>często: limfopenia</p> <p>niezbyt często: pancytopenia</p> <p>częstość nieznana: neutropenia z gorączką eozynofilia</p>
zaburzenia układu immunologicznego	<p>częstość nieznana: nadwrażliwość</p>
zaburzenia endokrynologiczne	<p>częstość nieznana: wtórna nadczynność przytarczyc</p>
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>często: hipokaliemia, cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia</p> <p>niezbyt często: hiperkaliemia, hipokalcemia</p> <p>częstość nieznana: hiperurykemia, dna, hipoglikemia, dyslipidemia, zaburzenia apetytu</p>
zaburzenia psychiczne	<p>często: bezsenność, lęk</p> <p>częstość nieznana: nastrój depresyjny, amnezja, dysforia</p>
zaburzenia układu nerwowego	<p>często: zawroty głowy, niedoczulica</p> <p>niezbyt często: perestezje</p> <p>częstość nieznana: omdlenie, migrena, drżenie, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg</p>

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
zaburzenia oka	często: swędzenie oczu, zapalenie spojówek, suchość oka niezbyt często: obrzęk powiek, fotopsja, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka) częstość nieznana: obrzęk wokół oczu, podrażnienie oka, zapalenie powiek, ból oka, chorioretinopatia, krwawienie do spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka
zaburzenia ucha i błędnika	często: zawroty głowy
zaburzenia serca*	często: zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia, migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, bradykardia zatokowa), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, kołatania serca niezbyt często: dławica piersiowa, sinica częstość nieznana: niewydolność serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia, zaburzenia czynności rozkurczowej, blok lewej odnogi pęczka Hisa
zaburzenia naczyniowe	często: nadciśnienie, uderzenia gorąca częstość nieznana: krwiak, miażdżycza zarostowa tętnic
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często: duszność, kaszel częstość nieznana: wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, zapalenie opłucnej, krwawienie z nosa
zaburzenia żołądka i jelit	często: rozdęcie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia niezbyt często: zapalenie trzustki, ból przełyku częstość nieznana: wrzód przełyku, wrzód żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzy krwawnicowe, przepuklina rozworu przełykowego, krwotok odbytniczy, wrażliwość zębów, zapalenie dziąseł
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często: zaburzenia czynności wątroby niezbyt często: zapalenie wątroby, żółtaczka częstość nieznana: toksyczny wpływ na wątrobę
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: rumień, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne i trądzikopodobne), nocne poty

Układ/narząd	Reakcje niepożądane
	<p>niezbyt często: wysypka polekowa, ból skóry</p> <p>częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, wyprysk, pokrzywka, pęcherze, torbiele skórne, rozrost gruczołów łojowych, obrzęk twarzy, zanik skóry, przerost skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przebarwienia skóry</p>
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>często: ból kości, ból pleców, ból w boku</p> <p>niezbyt często: ból mięśni, ból</p> <p>częstość nieznana: osłabienie mięśni</p>
zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>częstość nieznana: bolesne oddawanie moczu, częstomocz, nieprawidłowe zabarwienie moczu</p>
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p>niezbyt często: ginekomastia, stwardnienie piersi, nadmiernie obfite miesiączkowanie, obrzęk brodawek</p>
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>często: gorączka, ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej</p> <p>niezbyt często: dreszcze, odczucie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna)</p> <p>częstość nieznana: obrzęk twarzy, złe samopoczucie, obrzęki miejscowe</p>
badania diagnostyczne	<p>często: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała</p> <p>niezbyt często: zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy</p> <p>częstość nieznana: zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein (w tym lipoprotein o bardzo małej i o dużej gęstości), zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie masy ciała</p>

* zgłaszane w badaniu III fazy, w grupie przyjmującej dawki 300 mg dwa razy na dobę i (lub) 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela poniżej przedstawia klinicznie istotne lub ciężkie odchylenia od normy w rutynowych badaniach hematologicznych lub biochemicznych.

Tab. 18. Stopień 3.-4. odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych – nilotynib.

Parametry	N=279, %
parametry hematologiczne	
neutropenia	12
trombocytopenia	10
niedokrwistość	4
parametry biochemiczne	
zwiększone stężenie kreatyniny	0
zwiększone stężenie lipazy	7
zwiększona aktywność aminotranferazy asparaginianowej	1
zwiększona aktywność aminotranferazy alaninowej	4
hipofosfatemia	5
zwiększone stężenie bilirubiny (całkowitej)	4

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Następujące działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, raportów literaturowych, programów rozszerzonego dostępu oraz badań klinicznych innych niż ogólnoświatowe badania rejestracyjne. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na nilotynib nie zawsze jest możliwe. Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (rzadko).

6 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

- zgony,
- całkowite przeżycie,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- progresja choroby,
- odpowiedź cytogenetyczna,
- odpowiedź molekularna.

Odpowiedź cytogenetyczna oraz odpowiedź molekularna są akceptowalnymi zastępczymi punktami końcowymi, co wynika z krótkich obserwacji prowadzonych w badaniach klinicznych przy przewlekłym charakterze choroby. Bezpośrednią zależność większej odpowiedzi cytogenetycznej na przeżycie całkowite wykazano w modelu predykcyjnym na podstawie badań dla interferonu stosowanego w I rzucie leczenia PBS. Ważny iloraz szansy na przeżycie chorych, u których wykazano większą odpowiedź cytogenetyczną oszacowano na 7 (95%CI: [5; 11]) w drugim roku oraz 5 (95%CI: [3; 8]) w czwartym roku w porównaniu do chorych, którzy takiej odpowiedzi nie osiągnęli. Mediana przeżycia wzrastała odpowiednio o 1,8 roku przy 25% wzroście odsetka chorych z MCgR, co potwierdza wpływ analizowanego surogatu na twardy punkt końcowy.⁴⁸

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁴² W analizie opartej o RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

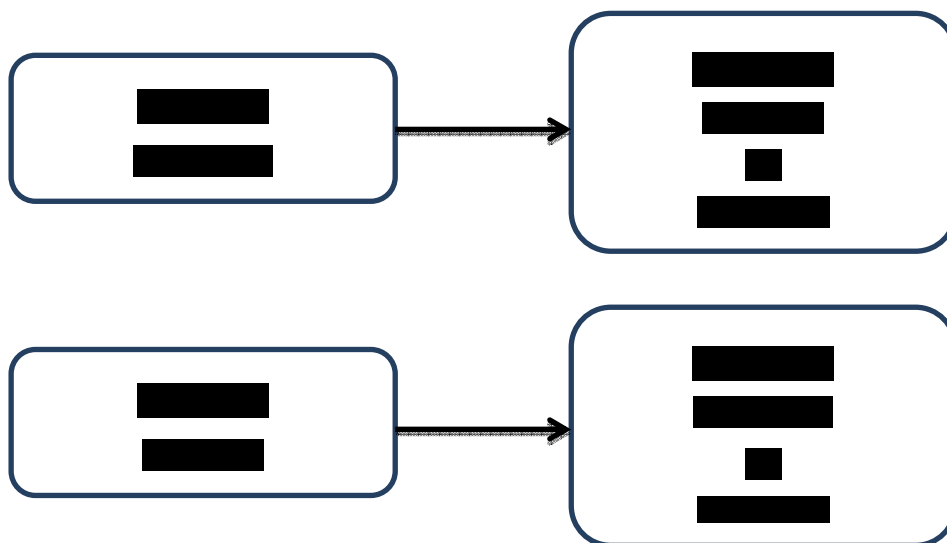
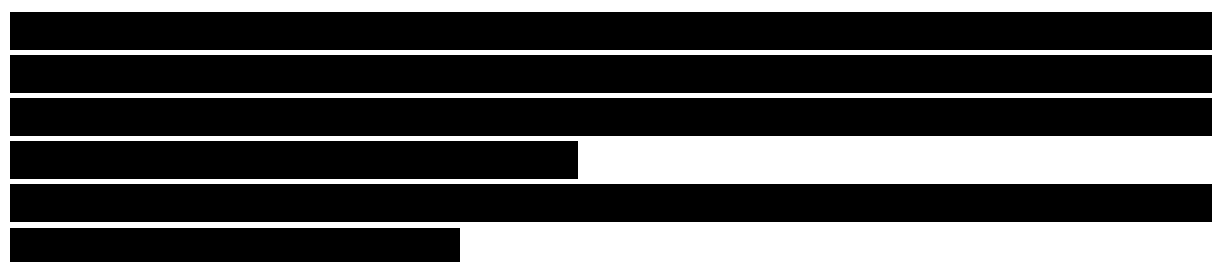
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

7 Dotychczasowe finansowanie

Dazatynib, imatynib i nilotynib są refundowane w Polsce w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (załącznik 7 do Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne) – „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”.⁴⁹

Refundacją jest objęty:

- imatynib w I rzucie leczenia PBS;
- dazatynib w II rzucie leczenia PBS;
- nilotynib w II rzucie leczenia PBS.



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

* analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w perspektywie 2 kolejnych lat (tj. 2013 i 2014) przy założeniu rozszerzenia programu lekowego o stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynibu i nilotynibu) w I rzucie leczenia PBS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

††† Zgodnie z wynikami porównania pośredniego przeprowadzonej analizy klinicznej w grupie chorych leczonych dazatynibem i nilotynibem obserwowano porównywalny odsetek większej odpowiedzi molekularnej oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 12. i 24. miesiącu, a zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia obserwowano ze zbliżoną częstością.

[Redacted text block]

Spis tabel

Tab. 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu białaczki szpikowej (ICD-10 C92) w latach 2000-2009.....	12
Tab. 2. Zachorowalność z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w latach 1994-2002 w województwie pomorskim.	13
Tab. 3. Zestawienie danych dotyczących zapadalności na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie.	13
Tab. 4. Skale prognostyczne.	15
Tab. 5. Kryteria odpowiedzi na leczenie I rzutu.....	20
Tab. 6. Kryteria odpowiedzi na leczenie II rzutu.	21
Tab. 7. Odpowiedź na leczenie imatynibem wg ESMO 2010.	23
Tab. 8. Odpowiedź na leczenie imatynibem w I rzucie we wczesnej fazie przewlekłej wg <i>European LeukemiaNet</i>	25
Tab. 9. Tymczasowe definicje odpowiedzi na inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji, dazatynib i nilotynib, jako leczenie II rzutu u pacjentów w fazie przewlekłej opornych na imatynib.	26
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących interwencji.	32
Tab. 11. Profil bezpieczeństwa dazatynibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	37
Tab. 12. Działania niepożądane wszystkich stopni lub stopnia 3.-4. ciężkości choroby – przewlekła faza PBS (dazatynib 100 mg/1xd; 165 chorych). Badanie III fazy dotyczące optymalizacji dawkowania.	41
Tab. 13. Odsetek pacjentów (%) z zaburzeniami hematologicznymi 3. i 4. stopnia według CTC w badaniach klinicznych z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem.....	42
Tab. 14. Zestawienie danych dotyczących interwencji.	46
Tab. 15. Profil bezpieczeństwa – Glivec®.	52
Tab. 16. Zestawienie danych dotyczących interwencji.	56
Tab. 17. Profil bezpieczeństwa – nilotynib.....	60
Tab. 18. Stopień 3.-4. odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych – nilotynib.	63
Tab. 19. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.....	66

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A. (red.), Choroby wewnętrzne, tom II, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006. Hellmann A, Prejzner W. Przewlekła białaczka szpikowa.
- ² Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- ³ Prejzner W, Stachera-Grzenkiewicz M, Zaucha JM, Homenda W, Hellmann A. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993–2002. Współczesna Onkologia 2004;8:8–14.
- ⁴ Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [stan na 13.12.2011 r.].
- ⁵ Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I; EUROCORE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCORE-4 data. *Lancet Oncol* 2007 Sep;8(9):784-96.
- ⁶ Chronic Myeloid Leukemia – SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyle.html> [stan na 13.12.2011 r.].
- ⁷ Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(3):295-302.
- ⁸ Sokal JE, Baccarani M, Russso D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49–61.
- ⁹ Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative PBS Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850–8.
- ¹⁰ Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408–17.
- ¹¹ Prejzner W, Sacha T, Salamanczuk Z, Pieńkowska-Grela B, Haus O, Hellmann A. Standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z przewlekłą białaczka szpikowa w Polsce w roku 2007. *Acta Haematologica Polonica* 2007;38(1):107–22.
- ¹² Hernández-Boluda JC, Cervantes F. Prognostic factors in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(3):343-53.

- ¹³ Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Nowotwory mieloproliferacyjne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zalecenia 2009. Polska Unia Onkologii. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl> [stan na 26.08.2010 r.].
- ¹⁴ Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292–302.
- ¹⁵ Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–90.
- ¹⁶ Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
- ¹⁷ Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*, 2009;40(2):225-32.
- ¹⁸ Hellmann A, Siemiątkowski M, Hołowiecki J, Jędrzejczak WW, Robak T, Skotnicki A, Warzocha K, Majewski M. Rekomendacje dotyczące stosowania analizy mutacji genu BCR-ABL u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Acta Haematologica Polonica* 2007;38(3):361–74.
- ¹⁹ Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, Gathmann I, Wang Y; IRIS (International Randomized Interferon vs STI571) Study Group. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008;111(8):4022-8.
- ²⁰ Baccarani M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):165-7.
- ²¹ O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. 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.
- ²² Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Müller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA; IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054-61.
- ²³ Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009 Dec 10;27(35):6041-51.

- ²⁴ ELN. Recommendations from the European LeukemiaNet for the Management of chronic myeloid leukemia (CML). European LEukemiaNet 2010.
- ²⁵ Foryciarz K. Aktualne wytyczne European LeukemiaNet dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. <http://hematoonkologia.pl/> [stan na 27.08.2010 r.].
- ²⁶ Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al: European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112:4437-44.
- ²⁷ De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad J, et al: Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
- ²⁸ Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al: Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new definitions? *Cancer* 2008;112:837-45.
- ²⁹ Hellmann A. Aktualności w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w 2010 roku. *Hematologia* 2010;1(3):244-8.
- ³⁰ Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/15/Consultation/DraftGuidance> [stan na 13.12.2011 r.].
- ³¹ O'Brien S, Berman E, Borghaei H, DeAngelo DJ, Devetten MP, Devine S, Erba HP, Gotlib J, Jagasia M, Moore JO, Mughal T, Pinilla-Ibarz J, Radich JP, Shah NP, Shami PJ, Smith BD, Snyder DS, Tallman MS, Talpaz M, Wetzler M; National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009 Oct;7(9):984-1023.
- ³² NCCN Practice Guidelines in Oncology. NCCN Practice Guidelines in Oncology Version 2.2012 Updates Chronic Myelogenous Leukemia, <http://www.nccn.org> [stan na 13.12.2011 r.].
- ³³ National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk> [stan na 14.12.2011 r.].
- ³⁴ Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk> [stan na 14.12.2011 r.].
- ³⁵ Swedish Council on Health Technology Assessment. <http://www.sbu.se/en> [stan na 14.12.2011 r.].
- ³⁶ Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. <http://www.dimdi.de/dynamic/en/index.html> [stan na 23.03.2011].
- ³⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, www.iqwig.de [stan na 14.12.2011 r.].
- ³⁸ Haute Autorité de Santé. <http://www.has-sante.fr> [stan na 14.12.2011 r.].
- ³⁹ The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [stan na 14.12.2011 r.].

⁴⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm#pbac>; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-agenda> [stan na 14.12.2011 r.].

⁴¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego na stronie Europejskiej Agencji Leków. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp [stan na 13.12.2011 r.].

⁴² European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 18-21 October 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/10/news_detail_001133.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [stan na 13.12.2011 r.].

⁴³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa kwiecień 2009. [stan na 13.12.2011].

⁴⁴ Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T, Abraham I. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-11.

⁴⁵ Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A Systematic Review of the Association Between Dose Regimens and Medication Compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.

⁴⁶ Hasford J, Pfirrmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate live? *Leukemia*. 2005 Apr;19(4):497-9.

⁴⁷ Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N, Wierda WG, Faderl S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Rios MB, Cortes J. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood*. 2009 Mar 5;113(10):2154-60.

⁴⁸ Schrover RJ, Adena MA, De Abreu Lourenco R, Miles Prince H, Seymour JF, Wonder MJ. Development of a predictive population survival model according to the cytogenetic response rate for patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leukemia & Lymphoma* 2006;47:1069-81.

⁴⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. www.nfz.gov.pl [stan na 13.12.2011 r.]

⁵⁰ Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pa-squini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Sza-trowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.

⁵¹ Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Kassack Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011 Dec 9.

⁵² RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.

⁵³ Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, Goh YT, Rosti G, Nakamae H, Gallagher NJ, Hoenekopp A, Blakesley RE, Larson RA, Hughes TP. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011 Sep;12(9):841-51.

⁵⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.

⁵⁵ Wrona W, Goszczyńska K, Fitał M, Niewada M. Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2011.

**Dazatynib (Sprycel®)
w pierwszym rzucie leczenia
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2011

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- W.W.: opracowanie założeń analitycznych wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- K.G.: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- M.F.: weryfikacja poprawności danych;
- M.N.: opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Wyspiańskiego 4 lok. 5, 01-577 Warszawa
tel./fax +48 22 633 30 02, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Sebastian Schubert
sebastian.schubert@bms.com
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel: (+48 22) 579 66 66

Cytowanie:

[REDACTED]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) w pierwszym rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u osób dorosłych w porównaniu z imatynibem i nilotynibem.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych



Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w oparciu o randomizowane badania kliniczne wykazała:

- **w porównaniu bezpośrednim dazatynibu (DAZ) z imatynibem (IMA) - obserwacja 12 miesięcy):**
 - liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na;
 - przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były zbliżone w grupie leczonych DAZ i IMA, odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na;
 - prawdopodobieństwo progresji choroby było porównywalne w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na;
 - odpowiedź cytogenetyczną uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA; liczba chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies.

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

- prawdopodobieństwo osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA po 12 miesiącach leczenia – RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], p<0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], p<0,0001, NNT=6 [95% CI: 4; 11]; istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął większą odpowiedź molekularną również w 9, 6 i 3 mies. badania;
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns, NNH=na;
 - w przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA trombocytopenię: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) - istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD;
 - retencję płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie), w tym obrzęk powierzchnowy, obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ (odpowiednio: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na oraz RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na), podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1. i 2.) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA (RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [95%CI: 8; 16]);
 - zapalenie mięśni i ból mięśni oraz nudności, wymioty i wysypkę (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ.
- **w porównaniu bezpośrednim dazatynibu (DAZ) z imatynibem (IMA) – obserwacja 24 miesiące):**

- przeżycie całkowite (95,3% vs 95,2%) i liczba zgonów (16 vs 14) były porównywalne w grupie leczonych DAZ i IMA;
- prawdopodobieństwo progresji choroby było zbliżone w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,46;
- prawdopodobieństwo potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 24. mies. było zbliżone w grupie leczonych DAZ i IMA, odpowiednio: RR=1,08 i RR=1,05;
- odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA: RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], $p<0,001$; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], $p<0,001$; NNT=6 [95%CI: 4; 12];
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9] $p=0,002$; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], $p<0,001$; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię stopnia 3. i 4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] $p=0,01$; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], $p=0,01$; NNH=13 [95%CI: 7; 51]);
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż leczenie DAZ powodowało: retencję płynów (RR=0,58), obrzęk powierzchowny (RR=0,30) i wysypkę (RR=0,64) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43) i wymioty (RR=0,48);
- **w porównaniu pośrednim dazatynibu (DAZ) z nilotynibem (NIL):**
 - po 24 miesiącach obserwacji liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych DAZ i NIL (RR=1,39 [95%CI: 0,46; 4,20]);
 - po 24 miesiącach obserwacji częstość raportowania progresji choroby była zbliżona w grupie leczonych DAZ i NIL (RR=1,33 [95%CI: 0,30; 5,91]);
 - całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnięto u mniejszego odsetka chorych leczonych DAZ niż NIL w 12. mies. i po 24 mies. obserwacji, odpowiednio: RR=0,95 [95%CI: 0,82; 1,09] oraz RR=0,93 [95%CI: 0,83; 1,04], ale wyniki nie były istotne statystycznie;
 - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną był mniejszy w grupie leczonych DAZ niż NIL w 12-miesięcznym okresie obserwacji (RR=0,82 [95%CI: 0,58; 1,16]) i w 24-miesięcznej obserwacji (RR=0,85 [95%CI: 0,68; 1,05]), ale wyniki nie były istotne statystycznie;
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i NIL w okresie 12 mies. (RR=2,15 [95% CI: 0,80; 5,78]) i w okresie 24 mies. (RR=2,11 [95% CI: 0,92; 4,80]);
 - w przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL w okresie 24 mies. (RR=2,05 [95% CI: 1,24; 3,41], a trombocytopenia i niedokrwistość 3. lub 4. stopnia występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych DAZ i NIL;

- o w okresie 24 mies. retencja płynów występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL (RR=1,93 [95%CI: 1,30; 2,86]), a wysypkę raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych NIL niż DAZ (RR=0,34 [95%CI: 0,21; 0,57]).

Wnioski

Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego wskazują na przewagę dazatynibu nad imatynibem w kontekście uznanych pochodnych parametrów klinicznej oceny skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Stosowanie dazatynibu w porównaniu z imatynibem było związane z większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach obserwacji oraz większej odpowiedzi molekularnej po 12 i 24 miesiącach obserwacji. Nie wykazano istotnych różnic dla twardych punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby), co może wynikać z krótkiego okresu obserwacji przewlekłej choroby. Profil bezpieczeństwa dazatynibu i imatynibu jest inny, przy czym częstość zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była zbliżona w obu grupach.

Możliwość wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu w porównaniu z nilotynibem jest ograniczona z powodu zastosowania porównania pośredniego (brak badań bezpośrednio porównujących te leki w analizowanej populacji chorych; wykorzystanie imatynibu jako wspólnej referencji) i wymaga potwierdzenia wyników w randomizowanych badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących oba leki. Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki wskazują, że stosowanie dazatynibu w dawce 100 mg dziennie podawanej jednorazowo i nilotynibu w dawce 2 x 300mg/d jest związane ze zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania większej odpowiedzi molekularnej oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. W ocenie bezpieczeństwa, na podstawie raportowych zdarzeń niepożądanych, zaburzenia hematologiczne (w tym neutropenia) oraz retencja płynów występowały u większego odsetka chorych leczonych dazatynibem niż nilotynibem.

Ogólna jakość dowodów została uznana za umiarkowaną według Jadad. Zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania analizowanych leków należy uznać za umiarkowaną w kontekście porównania dazatynibu z imatynibem w wyniku obniżenia oceny z powodu otwartego charakteru badania oraz małych liczebności części zdarzeń. W przypadku porównania dazatynibu z nilotynibem jakość dowodów należy uznać za niską z powodu porównania pośredniego leków.

W opinii autorów zidentyfikowane dowody naukowe sugerują, że dazatynib jest bardziej skuteczną opcją terapeutyczną w pierwszym rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u osób dorosłych niż imatynib oraz równie skuteczną opcją terapeutyczną jak nilotynib. Ryzyko związane ze stosowaniem wszystkich analizowanych leków wydaje się być zbliżone, choć pełna jego ocena (w tym weryfikacja większej częstości występowania niedokrwistości, trombocytopenii, neutropenii i wysięku opłucnowego w grupie leczonych dazatynibem), podobnie jak wpływ na twarde punkty końcowe wymaga monitorowania większej populacji chorych w dłuższym horyzoncie czasowym.

Słowa kluczowe

dazatynib, imatynib, nilotynib, przewlekła białaczka szpikowa, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	14
1 Cel raportu	16
2 Analiza problemu decyzyjnego.....	17
3 Metody.....	18
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	18
3.1.1 Kryteria włączenia.....	18
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	18
3.2 Źródła danych.....	18
3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	19
3.4 Selekcja informacji.....	24
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	24
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	25
3.7 Analiza statystyczna.....	25
4 Wyniki przeglądu systematycznego	27
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	27
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	32
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	35
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	36
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych	37
4.2.5 Charakterystyka populacji.....	38
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	42
5 Ocena skuteczności.....	44
5.1 Porównanie bezpośrednie – faza właściwa badania.....	48
5.1.1 Zgony	48
5.1.2 Przeżycie całkowite.....	49

5.1.3	Przeżycie wolne od progresji choroby	49
5.1.4	Progresja choroby.....	50
5.1.5	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna	51
5.1.5.1	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w zależności od ryzyka progresji choroby....	55
5.1.6	Większa odpowiedź molekularna	57
5.1.6.1	Większa odpowiedź molekularna w zależności od ryzyka progresji choroby	61
5.2	Porównanie bezpośrednie – przedłużona obserwacja	63
5.3	Porównanie pośrednie.....	65
5.3.1	Zgony	65
5.3.2	Progresja choroby.....	66
5.3.3	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna	66
5.3.3.1	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w zależności od ryzyka progresji choroby....	67
5.3.4	Większa odpowiedź molekularna	67
5.3.4.1	Większa odpowiedź molekularna w zależności od ryzyka progresji choroby	67
5.3.5	Podsumowanie.....	68
6	Ocena bezpieczeństwa.....	69
6.1	Porównanie bezpośrednie – faza właściwa badania.....	78
6.1.1	Zdarzenia powodujące przerwanie leczenia.....	78
6.1.2	Zaburzenia hematologiczne	81
6.1.2.1	Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia.....	83
6.1.3	Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów	85
6.1.3.1	Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów 3. lub 4. stopnia.....	87
6.1.4	Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami	88
6.1.4.1	Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami 3. lub 4. stopnia	90
6.1.5	Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane	90
6.1.5.1	Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia	94
6.1.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane	94
6.2	Porównanie bezpośrednie – przedłużona obserwacja	97
6.3	Porównanie pośrednie.....	100
6.3.1	Zdarzenia niepożądane i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia.....	100

6.3.2	Zaburzenia hematologiczne	101
6.3.2.1	Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia.....	101
6.3.3	Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów	102
6.3.4	Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami	102
6.3.5	Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane	102
6.3.6	Podsumowanie.....	103
7	Dodatkowe dowody naukowe.....	105
7.1	Dazatynib	105
7.1.1	Badanie DASISION	105
7.1.2	Badanie S0325	107
7.2	Nilotinib	109
7.2.1	Badanie ENESTnd	109
8	Ograniczenia.....	112
9	Dyskusja.....	115
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	123
11	Wnioski	129
12	Aneks.....	141
12.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	141
12.2	Kryteria oceny według GRADE.....	141
12.3	Metoda Buchera	143
12.4	Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu	143
12.4.1	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	143
12.4.2	Wskaźniki rokownicze Sokala i Hasforda.....	144
12.5	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	144
12.6	Spis badań włączonych do przeglądu	146
12.7	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	149
12.8	Krytyczna ocena badań randomizowanych	149
12.9	Wykresy <i>forest plot</i> – przedłużona obserwacja badania DASISION	152
13	Spis tabel.....	162

14 Spis rycin	165
15 Piśmiennictwo	167

Skróty i akronimy

1xd	jeden raz dziennie (dawkowanie)
2xd	dwa razy dziennie (dawkowanie)
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
bd	brak danych
CCgR	całkowita remisja/odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
CgR	odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>cytogenetic response</i>)
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete haematological response</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DAZ	dazatynib
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IMA	imatynib
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MolR	remisja molekularna (ang. <i>molecular response</i>)
MMolR	większa remisja/odpowiedź molekularna (ang. <i>major molecular response</i>)
NIL	nilotynib
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (dazatynib)
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (imatynib lub nilotynib)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PBS	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid/myelogenous leukemia</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
Ph+	z chromosomem Philadelphia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)

QTc	skorygowany odstęp QT (ang. <i>corrected QT interval</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RQ-PCR	modyfikacja reakcji łańcuchowej polimerazy – PCR z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TKI II	inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (ang. <i>second-generation tyrosine kinase inhibitors</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb; DAZ) w I rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, PBS) w fazie przewlekłej u osób dorosłych w porównaniu z imatynibem (IMA) i nilotynibem (NIL).

Wybór komparatorów był podyktowany wytycznymi leczenia przewlekłej białaczki szpikowej i aktualnie obowiązującym programem terapeutycznym/lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia,⁴⁰ który wyznacza praktykę kliniczną w Polsce. Dodatkowo uwzględniono najnowsze rekomendacje kliniczne dotyczące skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (ang. *second-generation tyrosine kinase inhibitors*, TKI II) w I rzucie leczenia PBS w tym m.in. rekomendacje *National Comprehensive Cancer Network* z 2011 r. (wersja 2.2012¹) oraz wstępne wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 13 grudnia 2011 r.². Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [redacted])

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO,* przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu wg schematu PICO został przedstawiony w tabeli 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej nieleczeni wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem)
interwencja (I)	dazatynib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb)
komparator bezpośredni (C)	<ul style="list-style-type: none"> • imatynib (Glivec®, Novartis) • nilotynib (Tasigna®, Novartis)
efekty zdrowotne (O)	<p>skuteczność oceniana jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • całkowite przeżycie, • przeżycie wolne od progresji choroby, • progresja choroby, • odpowiedź cytogenetyczna, • odpowiedź molekularna, <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane łącznie, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • hematologiczne zdarzenia niepożądane, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • pozostałe zdarzenia niepożądane.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano bezpośrednio dazatynib z imatynibem i dazatynib z nilotynibem w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Dodatkowo przeszukiwano bazy pod kątem badań umożliwiających porównanie pośrednie dazatynibu z nilotynibem.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z równoległą grupą kontrolną,
- dotyczące I rzutu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Badania włączono niezależnie od zaślepienia i liczebności próby.

Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 15 grudnia 2011 r.;
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 15 grudnia 2011 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 15 grudnia 2011 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 15 grudnia 2011 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (ang. *Health Technology Assessment*, HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych bezpośrednio na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology As-*

essment (INAHTA). Specyficzne rekomendacje dla dazatynibu na podstawie przeglądu stron agencji HTA (data odcięcia 14.12.2011 r.) przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED])

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>,
 - <http://www.controlled-trials.com>,
 - <http://www.clinicalstudyresults.org>,
 - <http://www.novartis.com>,
 - <http://www.bms.com>,
 - <http://www.tasigna.com>,
 - <http://www.us.tasigna.com>.

Konsultowano się ze Zleceniodawcą w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 12.5.

3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 15 grudnia 2011 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (K.G., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-5, odpowiednio dla systemu baz danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Pomimo poszukiwania badań dotyczących stosowania leków specyficznie w pierwszej linii leczenia PBS, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej i punktów końcowych, co minimalizuje błąd selekcji.

Strategię dla bazy MEDLINE (PubMed) przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość i swoistość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, zaproponowanych w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Co-

*chrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2009 revision); PubMed format).*³

Strategię dla bazy EMBASE uzupełniono o dodatkowe zapytania dotyczące randomizowanych badań klinicznych.

W strategii dla bazy *the Cochrane Library* wykorzystano zapytania dotyczące nazwy substancji czynnych – nie zastosowano dodatkowych filtrów ze względu na niewielką liczbę uzyskanych wyników.

W strategii dla bazy *Centre for Reviews and Dissemination* podczas wyszukiwania opracowań wtórnych wykorzystano zapytania dotyczące nazw substancji.

Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności imatynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 15.12.2011 r.

■	████████████████████	■
■	██	■
■	████████████████████████████████	■
■	██	■
■	██	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████████	■
■	██	■
■	████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	██	■
■	██	■

■	████████████████████	■
■	████████████████████	■

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności imatynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 15.12.2011 r.

■	████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████	■
■	██████████████████	■
■	██████	■
■	██████	■
■	██████	■
■	██████████	■
■	██████	■

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (W.W., K.G.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2).

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (K.G., M.F.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad⁴ – patrz aneks 12.1.

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;

- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (K.G.) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (M.F.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane (ZN).

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH).

W jednym z badań włączonych do przeglądu analizowano również czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wyniki przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2007 oraz *Evidence Based Calculator*.⁵

W przypadku porównania dazatynibu z nilotynibem korzystano z porównania pośredniego za pomocą metody Buchera (patrz aneks 12.3). Wyniki podawano w postaci parametru RR, a w razie niemożliwości przedstawienia parametru RR, posłużono się parametrem RD.

Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie *Review Manager* (RevMan) wersja 5.0.25.⁶

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Odnaleziono 6 opracowań wtórnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z celem pracy i kryteriami przeglądu systematycznego lub metaanalizy. Jedno z odnalezionych opracowań nie spełniało kryteriów przeglądu systematycznego. Zestawienie 5 opracowań wtórnych, które spełniały kryteria przeglądu systematycznego lub stanowią ocenę takich opracowań (raporty *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), przedstawiono w poniższej tabeli.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 12.6.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w aneksie 12.7.

Tab. 6. Zestawienie włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Komentarz
NICE 2011	raport HTA z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu, imatynibu i nilotynibu wykonany przez NICE (porównanie pośrednie dla DAZ vs NIL)
PBAC 2011_D	raport podsumowujący analizę HTA wykonaną przez firmę Bristol-Myers Squibb Pty Ltd dla dazatynibu w I rzucie leczenia PBS (porównanie pośrednie dla DAZ vs NIL)
PBAC 2011_N	raport podsumowujący analizę HTA wykonaną przez firmę Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd dla nilotynibu w I rzucie leczenia PBS (porównanie pośrednie dla DAZ vs NIL)
Hintringer 2011	raport HTA z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu w I rzucie leczenia PBS wykonany przez austriacką agencję oceny technologii medycznych w kooperacji z polską agencją oceny technologii medycznych (AOTM)
McCormack 2011	opublikowany niezależny przegląd systematyczny literatury dla dazatynibu

NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence*; PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

Publikacja McCormack 2011 stanowi przegląd systematyczny dotyczący stosowania dazatynibu w przewlekłej białaczce szpikowej lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z obecnością chromosomu Philadelphia/filadelfijskiego (Ph+). Przegląd literatury medycznej dotyczył danych opublikowanych i nieopublikowanych wyszukiwanych w bazach danych od 1996 r. (MEDLINE, EMBASE i AdisBase), piśmiennictwa w publikacjach, rejestrów badań klinicznych i witryn internetowych. Ostatnią aktualizację przeglądu przeprowadzono 12 sierpnia 2011 r. W przypadku chorych z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej odnaleziono dwa randomizowane badania dotyczące porównania dazatynibu (100 mg/d) z imatynibem (400 mg/d) – badanie DASISON oraz S0325. (abstrakt konferencyjny Radich 2011, patrz. rozdz. 7.1.2). DAZ wykazał większą skuteczność

w porównaniu z IMA w badaniu DASISION. Odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą remisją/odpowiedzią cytogenetyczną (ang. *complete cytogenetic response*, CCgR) w 12. miesiącu (pierwszorzędowy punkt końcowy) był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż IMA. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż IMA raportowano również występowanie: CCgR w 12. mies., większą remisję/odpowieź molekularną (ang. *major molecular response*, MMolR) w jakimkolwiek okresie badania oraz MMolR w 12. mies. Jednakże przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) ocenione w okresie 12 miesięcy nie różniły się pomiędzy grupami. Dla mediany obserwacji ok. 20 miesięcy DAZ wciąż wykazywał przewagę skuteczności nad IMA (odsetek potwierdzonej CCgR i MMolR w 18. mies. oraz krótszy czas do osiągnięcia tych odpowiedzi) – wyniki na podstawie doniesienia konferencyjnego (Hochhaus 2011, patrz rozdz. 7.1). W badaniu S0325 nie zaobserwowano istotnej różnicy w odsetku chorych ze zmniejszeniem ilości transkryptu *BCR-ABL* o >4 log w 12. mies. dla chorych leczonych DAZ i IMA (17% vs 20%; pierwszorzędowy punkt końcowy). Większą odpowiedź molekularną (czyli większą medianę zmniejszenia transkryptu) raportowano w grupie DAZ niż IMA oraz więcej chorych w grupie DAZ uzyskało redukcję transkryptu *BCR-ABL* o >3 log (wyniki istotne statystycznie). W badaniach DASISION i S0325 w grupie leczonych IMA raportowano częściej niż w grupie leczonych DAZ występowanie retencji płynów, ale wysięk opłucnowy raportowano częściej w grupie leczonych DAZ (głównie stopnia 1./2.). Do najczęściej raportowanych ZN 3./4. stopnia ciężkości należały zdarzenia hematologiczne, z których trombocytopenia i anemia występowały częściej u chorych leczonych DAZ.

Raport HTA NICE 2011 stanowi raport oceny technologii medycznych na podstawie wyników przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu, nilotynibu i imatynibu w standardowej dawce u chorych z nowo rozpoznaną PBS. W celu oceny skuteczności terapii przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach: MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* (od 2002 r. do maja 2011 r.). Do analizy włączono 2 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT; oraz doniesienia konferencyjne dotyczące tych badań) – badanie DASISION dla porównania DAZ z IMA[†] oraz badanie ENESTnd dla porównania NIL z IMA. Nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących DAZ z NIL. Na podstawie danych dostępnych dla 24-miesięcznej obserwacji, przeżycie (wolne od ocenianych zdarzeń w badaniach, wolne od progresji oraz całkowite) nie różniło się istotnie dla DAZ lub NIL w porównaniu do IMA. Jednakże, zarówno DAZ, jak i NIL, wykazują korzyść w porównaniu z IMA w odniesieniu do wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie. Odsetki chorych z CCgR i MMolR w 12-miesięcznej ocenie były istotnie statystycznie większe w grupie DAZ niż IMA (różnicę istotną statystycznie na korzyść DAZ w odniesieniu do MMolR

[†] Zidentyfikowano również inne badanie randomizowane dla DAZ vs IMA, ale z powodu dostępnych jedynie doniesień konferencyjnych dla tego badania, nie włączono go do analizy (Radich 2010, patrz rozdz. 7.1.2).

obserwowano również w 18-miesięcznej obserwacji). Czas do uzyskania CCgR i MMolR w 12-miesięcznym okresie obserwacji był istotnie statystycznie krótszy dla DAZ w porównaniu z IMA (w 18- i 24-miesięcznej obserwacji chorzy leczeni DAZ wciąż mieli większe prawdopodobieństwo osiągnięcia CCgR i MMolR w porównaniu z IMA). Mediana czasu do osiągnięcia MMolR również była istotnie statystycznie krótsza dla NIL niż IMA, a odsetki chorych z CCgR i MMolR, zarówno w ciągu 12-miesięcznej, jak i 18-miesięcznej obserwacji, były istotnie statystycznie większe w grupie leczonych NIL niż IMA. Wszystkie 3 leki były dobrze tolerowane (odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu ZN w okresie 24 miesięcy był mniejszy niż 10%). W 24-miesięcznej obserwacji wysięki opłucnowe częściej występowały u chorych leczonych DAZ niż IMA. Trombocytopenia 3./4. stopnia ciężkości występowała 2 razy częściej w grupie DAZ niż IMA. Zdarzenia niehematologiczne przeważnie występowały rzadziej w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA (w tym retencja płynów, obrzęk powierzchowny, wysypka, wymioty, nudności i ból mięśni). Hematologiczne ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie występowały rzadziej w grupie NIL niż IMA. Nudności, biegunka, wymioty i przykurcze mięśniowe występowały do 3 razy częściej w grupie IMA w porównaniu z NIL, a wysypka, ból głowy, świąd i łysienie występowały do 3 razy częściej w grupie NIL. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. the *Food and Drug Administration*, FDA) zwraca uwagę na przedłużenie odcinka QT u chorych leczonych NIL, co może prowadzić do nieregularnego rytmu serca oraz nagłego zgonu sercowego. Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących DAZ z NIL, przeprowadzono porównanie pośrednie, które wykazało brak różnic dla DAZ i NIL w odniesieniu do CCgR i MMolR w 12-miesięcznym okresie obserwacji (CCgR - OD=1,09 [95%CI: 0,61; 1,92]; MMolR - OR=1,28 [95%CI: 0,77; 2,16]) oraz w 24-miesięcznej obserwacji. Autorzy raportu wnioskuje, że leczenie DAZ i NIL przynosi istotnie statystycznie większe korzyści w porównaniu z IMA w odniesieniu do odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej, ale brak jest wystarczających danych do oszacowania długoterminowych istotnych punktów końcowych (PFS, OS, jakość życia zależna od zdrowia). Istnieją badania obserwacyjne dla IMA wskazujące na korelację CCgR i MMolR w 12. mies. z PFS i OS u chorych w fazie przewlekłej PBS, nie ma jednak takich badań dla DAZ i NIL w I rzucie leczenia, co utrudnia jednoznaczne przełożenie surogatów na twarde punkty końcowe.

PBAC 2011_D jest raportem podsumowującym analizę HTA wykonaną przez firmę Bristol-Myers Squibb Pty Ltd z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu u chorych z nowo rozpoznaną PBS. W analizie przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych dla DAZ (DASISION i abstrakt konferencyjny Radich 2010, patrz rozdz. 7.1.2) oraz dodatkowo, w celu porównania pośredniego, badania porównującego IMA 400 mg/d z IMA 600 mg/d (SPIRIT)⁷ i badania dla NIL 300 mg/2xd, NIL 400 mg/2xd i IMA 400 mg/d (ENESTnd). Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania DASISION i badania ENESTnd pokrywają się z wynikami raportu NICE 2011 opisanego powyżej. Dodatkowo wynik metaanalizy, na podstawie ba-

dania DASISION i abstraktu Radich 2010, w odniesieniu do CCgR w 12. mies. był na korzyść DAZ w porównaniu z IMA (RR=1,19 [95% CI: 1,06; 1,33], p=0,002). Wynik porównania pośredniego w odniesieniu do CCgR w 12. mies. dla DAZ vs NIL 300 mg/2xd nie był istotny statystycznie (RR=0,95 [95% CI: 0,83; 1,10]). W porównaniu z NIL DAZ był związany z istotnie statystycznie częstszymi hematologicznymi ZN stopnia 3./4. oraz niehematologicznymi ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie. Autorzy raportu PBAC 2011_D wnioskuje o wyższości DAZ vs IMA 400 mg/d w odniesieniu do odsetka CCgR, ale nie w odniesieniu do PFS i OS. IMA 400 mg/d związany jest z częstszym występowaniem ZN związanych z leczeniem we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, podczas gdy DAZ związany jest z częstszymi ZN 3./4. stopnia. Zgodnie z wnioskami raportu PBAC 2011_D DAZ jest porównywalną opcją terapeutyczną do NIL w odniesieniu do skuteczności (wyniki dotyczące CCgR w 12. mies. - dla DAZ vs IMA: RR=1,17 [95% CI: 1,06; 1,28], p=ns; dla NIL 300 mg/2xd vs IMA: RR=1,23 [95% CI: 1,11; 1,37], p=ns) i związany z częstszym występowaniem ZN.

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

Opracowanie Hintringer 2011 stanowi raport dotyczący DAZ w I rzucie leczenia chorych w przewlekłej fazie PBS z obecnością chromosomu Philadelphia. 15 grudnia 2010 r. wykonano systematyczny przegląd literatury w bazach danych: PubMed, EMBASE i *the Database of the Center for Review Dissemination Database of the National Institute of Health*. Odnaleziono randomizowane badanie DASISION dla DAZ vs IMA oraz badanie Cortes 2010 dla różnego dawkowania DAZ (patrz lista badań wykluczonych, rozdz. 12.7). Wyniki tego opracowania pokrywają się z wynikami raportu NICE 2011 (wyższa skuteczność DAZ w porównaniu z IMA w odniesieniu do CCgR, ale porównywalne wyniki dla PFS i OS). Autorzy opracowania zwracają uwagę na potrzebę długofalowej oceny skuteczności w odniesieniu do PFS, OS i jakości życia zależnej od zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa DAZ, a także porównania bezpośredniego z NIL.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace pierwotne zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 15 grudnia 2011 r. zidentyfikowano 10 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Diagram wg QUOROM⁸, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 1.

Do przeglądu systematycznego badań klinicznych zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne: DASISION (*the Dasatinib versus Imatinib in Treatment Naive CML Patients*)⁹ i ENESTnd¹⁰ (*the Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients*). Łącznie włączono do analizy 5 publikacji – 2 dotyczące badania DASISION (wyniki z fazy właściwej i wyniki z przedłużonej obserwacji) i 3 dotyczące badania ENESTnd (również wyniki z fazy właściwej i wyniki z przedłużonej obserwacji oraz analiza podgrup).[§]

Dodatkowo do analizy włączono 17 abstraktów konferencyjnych, patrz rozdz. 7.

W badaniu DASISION porównywano dazatynib w dawce 100 mg/d z imatynibem w dawce 400 mg/d, a w badaniu ENESTnd nilotynib w dawkach 600 mg/d i 800 mg/d z imatynibem w dawce 400 mg/d. W ramach niniejszej analizy dawka NIL 800 mg/d została pominięta z powodu braku jej rejestracji w analizowanym wskazaniu.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

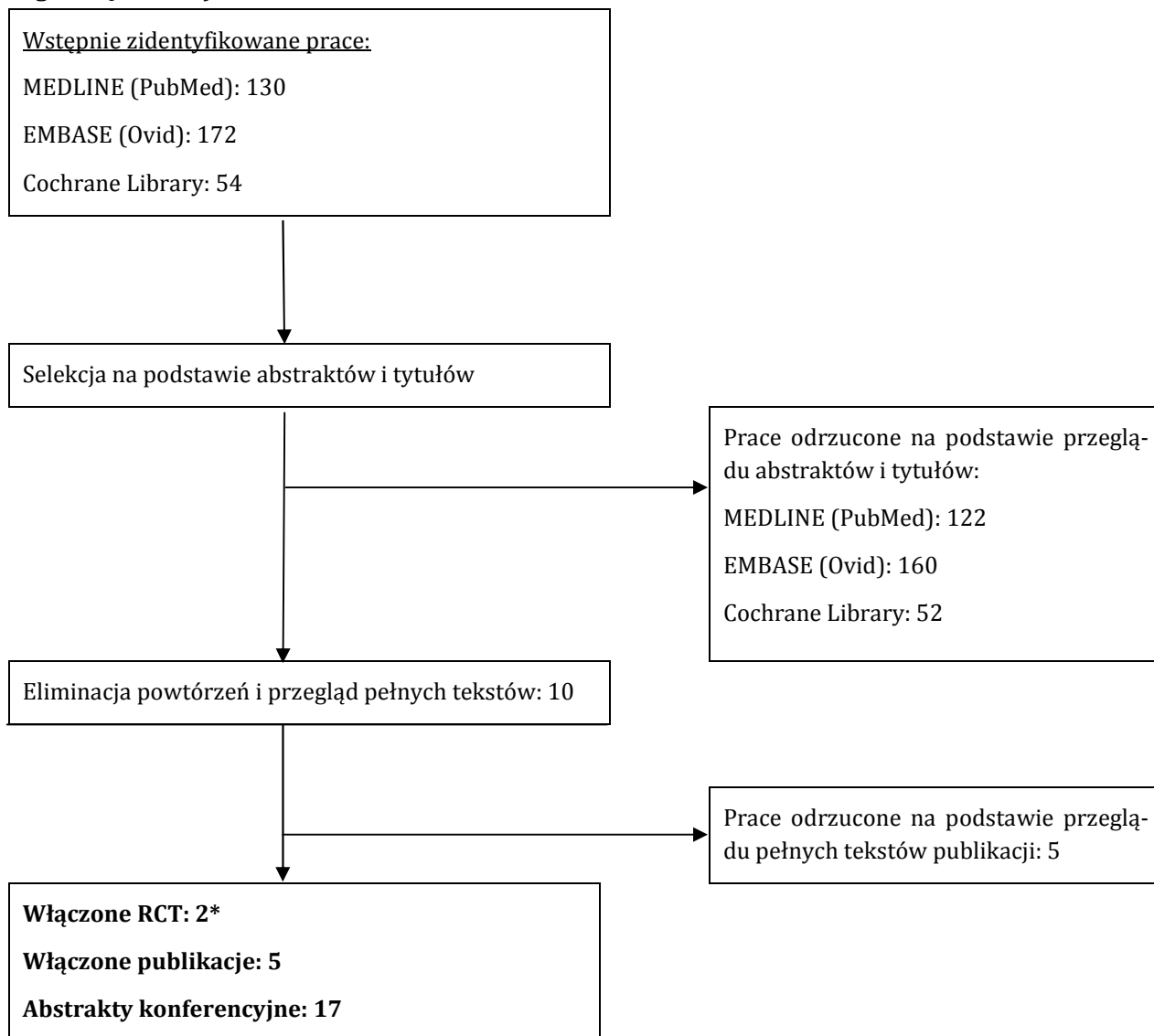
Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 12.6.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 12.7.

‡ CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myleoid leukemia*).

§ Publikacja dotyczy analizy wyników w populacji japońskiej, niestanowiącej przedmiotu niniejszej analizy. Brak jest wyników dla takiej populacji w badaniu DASISION.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dazatynibu w porównaniu z imatynibem i nilotynibem (diagram QUOROM).



*jedno z włączonych badań dotyczy porównania NIL z IMA i zostało użyte w ramach porównania pośredniego DAZ z NIL.

4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Obydwa włączone do analizy badania były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi bez zaślepienia.

Populację w obydwu badaniach stanowiły osoby dorosłe z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia – w badaniu DASISION z PBS rozpoznaną w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, a w badaniu ENESTnd w ciągu 6 miesięcy.

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

Badanie DASISION przeprowadzono w grupie 519 pacjentów, a badanie ENESTnd w grupie 846 pacjentów (łącznie w grupie 1 365 chorych, z czego 543 chorych otrzymywało IMA).

W badaniu DASISION chorzy byli leczeni dazatynibem w dawce 100 mg/1xd, a w badaniu ENESTnd nilotynibem w dawkach 300 mg/2xd lub 400 mg/2xd. W obydwu badaniach grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący imatynib w dawce 400 mg/1xd.

W badaniu DASISION nie opisano założeń dotyczących liczebności badanej populacji. W obydwu badaniach nie sformułowano formalnej hipotezy, którą weryfikowano.

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

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

W obydwu badaniach zaplanowano przedłużenie czasu obserwacji pacjentów, aby przewidzieć długofalowe skutki leczenia.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z fazy właściwej (12-miesięcznej) oraz dodatkowo przedstawiono wyniki z przedłużonych obserwacji (w okresie 24 mies.;** patrz rozdz. 5 i 6). W ramach badania ENESTnd wyniki analizowano w podgrupie chorych (populacja japońska), ale podgrupa ta nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.††

** Obserwacja w obydwu badaniach trwała co najmniej 24 mies. Mediana obserwacji (okres fazy właściwej i przedłużonej obserwacji) w badaniu DASISION wyniosła 26,5 mies. w grupie DAZ i 26,7 mies. w grupie IMA, a mediana czasu leczenia wyniosła 24,9 mies. w obydwu grupach. Mediana czasu leczenia w badaniu ENESTnd wyniosła 25,0 mies. w grupie NIL i 24,7 mies. w grupie IMA.

†† Brak jest wyników dla takiej populacji w badaniu DASISION.

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje, n
DASISION	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą	108 ośrodków, 26 państw: Ameryka Pn. i Pd., Europa, Azja i Australia	519*	co najmniej 12 miesięcy (mediana czasu obserwacji 14 miesięcy w DAZ i 14,3 miesiąca w IMA)	chorzy z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej z chromosomem Ph	<ul style="list-style-type: none"> • DAZ 100 mg/1xd, n=259 • IMA 400 mg/1xd, n=260
ENESTnd	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą	206 ośrodków w 35 państwach**; Ameryka Pn. i Pd., Europa, Azja	846#	co najmniej 12 miesięcy (mediana czasu obserwacji 14 miesięcy)	chorzy z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej z chromosomem Ph	<ul style="list-style-type: none"> • NIL 300 mg/2xd, n=282 • NIL 400 mg/2xd, n=281 • IMA 400 mg/1xd, n=283

* pacjenci byli podzieleni ze względu na ryzyko progresji wg Hasforda (niskie <780 wg skali Hasforda, umiarkowane 780-1480 wg skali Hasforda, wysokie >1480 wg skali Hasforda);

** dane z załącznika do badania;

pacjenci poddani randomizacji warstwowej ze względu na ryzyko progresji choroby wg Sokala (niskie <0,8 wg skali Sokala, umiarkowane 0,8-1,2 wg skali Sokala, wysokie >1,2 wg skali Sokala).

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DASISION	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb	tak*	H: brak formalnej hipotezy	nie
ENESTnd	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novartis Pharmaceuticals	tak*	H: brak formalnej hipotezy	tak**

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

** różnica 15% w odsetku MMoR w ramieniu NIL vs IMA (55 vs 40%); moc testu 90%; informacje dostępne w załączniku do badania.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wyłączeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej dazatynibu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Obydwa badania zostały ocenione na 3 pkt. otrzymane za randomizację chorych i opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Krytyczna ocena badań wynika z braku zaślepienia analizowanych badań.

Zestawienie ocen jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
DASISION	2* -brak opisu metod randomizacji	0	1	2	IIA
ENESTnd	2**	0	1#	3	IIA

* w publikacji dotyczącej 24-miesięcznego okresu obserwacji (Kantarijan 2011) sposób podziału na warstwy chorych (zgodnie z ryzykiem Hasforda) oraz randomizacja chorych zostały przeprowadzone przy użyciu centralnego systemu telefonicznego;

** sposób randomizacji i podziału na warstwy wg ryzyka progresji Sokala znajduje się w publikacji dotyczącej 24-miesięcznego okresu obserwacji (Kantarijan 2011);

opis dla fazy właściwej badania w załączniku do badania lub w publikacji z przedłużonej obserwacji chorych; w odniesieniu do przedłużonej obserwacji chorych po 12 miesiącach fazy właściwej badania ENESTnd podano liczbę chorych, którzy nie ukończyli badania bez przyczyn ich wykluczenia.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tab. 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DASISION	<ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe w ciągu 3 miesięcy od zdiagnozowania PBS Ph+ w fazie przewlekłej;* sprawność w skali ECOG 0-2** oraz prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby#. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni wcześniej z powodu PBS (z wyjątkiem hydroksykarbamidów lub anagrelidu); ciężkie niekontrolowane zaburzenia, czynne infekcje, ciężka lub niekontrolowana choroba układu sercowo-naczyniowego, QTc >450 msec, przebyte ciężkie krwawienia niezwiązane z PBS, nowotwór (poza rakiem podstawonokomórkowym), przebyta chemioterapia w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej, wysięk opłucnowy; kobiety karmiące, w ciąży lub mogące potencjalnie zajść w ciążę.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ENESTnd	<ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe w ciągu 6 miesięcy od zdiagnozowania PBS Ph+ w fazie przewlekłej##; pacjenci z prawidłowym funkcjonowaniem narządów i sprawność w skali ECOG ≥ 2**. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni TKI przed włączeniem do badania (z wyjątkiem IMA przez ≤ 2 tyg.) lub stosujący jakąkolwiek terapię farmakologiczną w PBS przez > 2 tyg. (z wyjątkiem hydroksykarbamidów lub anagrelidu); pacjenci z upośledzeniem czynności serca; stosowanie pochodnych kumaryny, substancji hamujących lub stymulujących cytochrom P450-3A4 (inhibitory lub induktory CYP3A4), leków mających potencjalny wpływ na wydłużenie odcinka QT.

QTc – skorygowany odstęp QT (ang. *corrected QT interval*);

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

** ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; stopień sprawności w tej skali może przyjąć wartość od 0 do 5 – im większa wartość, tym cięższy stan chorego; sprawność w skali ECOG ≥ 2 oznacza, że pacjent jest zdolny do opieki nad sobą, ale niezdolny do pracy i spędza poza łóżkiem ponad połowę dnia;

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

diagnoza przy użyciu klasycznej cytogenetyki szpiku kostnego (co najmniej 1 chromosom Ph), a nie fluorescencyjnej hybrydyzacji in-situ.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DASISION	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z potwierdzoną CCgR w 12. miesiącu leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z MMolR w jakimkolwiek okresie; czas do potwierdzonej CCgR; <p>pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek CCgR i MMolR w 12. mies. leczenia; przeżycie wolne od progresji choroby;*; całkowite przeżycie, zdarzenia niepożądane.
ENESTnd	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z MMolR w 12. miesiącu leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z CCgR w 12. miesiącu leczenia;** utrzymanie MMolR do 24. miesiąca.**

* progresję choroby stwierdzano, jeżeli obserwowano jakiejkolwiek z następujących zdarzeń: podwojenie liczby leukocytów do liczby komórek $>20 \times 10^9/l$ przy braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. *complete haematological response*, CHR), utrata CHR, wzrost ilości metafaz Ph-pozytywnych w szpiku kostnym do $>35\%$, progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego PBS, zgon z jakiejkolwiek przyczyny;

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

4.2.5 Charakterystyka populacji

W badaniu DASISION proces randomizacji był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pod względem demograficznym i klinicznym oraz rozkład ryzyka progresji choroby według Hasforda były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami. Również w badaniu ENESTnd proces randomizacji był skuteczny – charakterystyka wyjściowa i rozkład ryzyka progresji choroby według Sokala były zbliżone w grupach leczonych NIL i IMA. Mniejszy odsetek osób miał wysokie ryzyko progresji choroby w badaniu DASISION niż w badaniu ENESTnd (19% vs 28%). Rozkład ryzyka progresji choroby był zbliżony w przypadku pośredniego porównania DAZ z NIL ($p=ns$).

W obydwu badaniach analizowano chorych z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej, z chromosomem Ph – mediana czasu, który upłynął od diagnozy wynosiła ok. 1 miesiąca.

Główną różnicę pomiędzy badaniami stanowi stopień sprawności chorych według skali ECOG, pozwalającej określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Stopień sprawności chorych w badaniu ENESTnd był ≥ 2 , podczas gdy w badaniu DASISION był ≤ 2 (mniej ciężki stan chorych - ok. 80% populacji w tym badaniu miała sprawność prawidłową według ECOG, ~19% miało 1. stopień sprawności, co oznacza obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, a nieca-

ły 1% 2. stopień – zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia).

Mediana wieku w analizowanych badaniach wynosiła ok. 47 lat (zakres: od 18 do ponad 80 lat). Odsetek mężczyzn w badaniach wyniósł ~60%. W badaniu ENESTnd ponad 60% populacji stanowiła rasa kaukaska i ok. 25% rasa azjatycka. W badaniu DASISION nie podano danych odnośnie rasy ludzkiej.

Atypowe transkrypty *BCR-ABL* wynoszą ok. 1% w obydwu badaniach. Odsetek blastów we krwi obwodowej, bazofili we krwi obwodowej i blastów w szpiku kostnym nie różnił się pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu DASISION (odpowiednio średnio: 1%, 4% i 2%). W badaniu ENESTnd stężenie hemoglobiny w analizowanych grupach wynosiło 12,0 g/dl, a leukocytów ok. $25,0 \times 10^9/l$. W badaniu ENESTnd w grupie leczonych NIL mediana liczby płytek krwi była o $50 \times 10^3/mm^3$ większa niż w grupie leczonych IMA (nie podano poziomu istotności ani odchylenia standardowego).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka populacji.

Badanie	Wiek, lata, mediana (zakres)	Mężczyźni, n (%)	Rasa, n (%)				Czas, który upłynął od diagnozy, mediana (zakres)	Ryzyko progresji, n (%)**		
			kaukaska	Afroame-rykanie	azjatycka	inna		niskie	umiarkowane	wysokie
DASISION	*						miesiące			
DAZ 100 mg/1xd, n=259	46 (18-84)	144 (56)	bd	bd	bd	bd	1 (0,03-9,7)	86 (33)	124 (48)	49 (19)
IMA 400 mg/1xd, n=260	49 (18-78)	163 (63)	bd	bd	bd	bd	1 (0,1-8,0)	87 (33)	123 (47)	50 (19)
ENESTnd#							dni			
NIL 300 mg/2xd, n=282	47 (18-85)	158 (56)	170 (60)	12 (4)	76 (27)	24 (9)	31 (0-182)	103 (37)	101 (36)	78 (28)
IMA 400 mg/1xd, n=283	46 (18-80)	158 (56)	187 (66)	7 (2)	71 (25)	18 (6)	28 (1-183)	104 (37)	101 (36)	78 (28)

* odsetek pacjentów >65 r. z. wyniósł w grupie DAZ 8% (20 osób), a w grupie IMA 9% (24 osoby);

** wg Hasforda w badaniu DASISION, wg Sokala w badaniu ENESTnd;

odsetki mogą nie sumować się do 100% z powodu użytych zaokrągleń.

Tab. 13. Charakterystyka populacji c.d. (badanie DASISION).

Badanie	Pacjenci leczeni hydroksymocznikiem, n (%)	Pacjenci leczeni anagrelidem, n (%)	Pacjenci leczeni imatynibem, n (%)	Stopień sprawności wg ECOG, n (%)			Blasty we krwi obwodowej, %, mediana (zakres)	Bazofile we krwi obwodowej, %, mediana (zakres)	Blasty w szpiku kostnym, %, mediana (zakres)
				0	1	2			
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd, n=259	189 (73)	8 (3)	3 (1)	213 (82)	46 (18)	0	1,0 (0,0-10,0)	4,0 (0,0-27,8)	2,0 (0,0-14,0)
IMA 400 mg/1xd, n=260	190 (73)	3 (1)	4 (2)	205 (79)	53 (20)	2 (1)	1,0 (0,0-11,0)	4,0 (0,0-19,5)	2,0 (0,0-12,0)

Tab. 14. Charakterystyka populacji c.d.

Badanie	Dawka leku, mg, mediana (zakres)	Pacjenci otrzymujących badany lek, n (%)	Aberracje chromosomalne*, n (%)	Atypowe transkrypty <i>BCR-ABL</i> , n (%)	Wielkość śledziony ≥ 10 cm poniżej łuku żebrowego, n (%)	Stężenie Hb, g/dl, mediana (zakres)	Liczba płytek krwi w μ l krwi obwodowej, liczba płytek $\times 10^3/\text{mm}^3$, mediana (zakres)	Liczba leukocytów w μ l krwi obwodowej, liczba leukocytów $\times 10^3/\text{mm}^3$, mediana (zakres)	Chorzy wcześniej leczeni z powodu PBS, n (%)**
DASISION				#					
DAZ 100 mg/1xd, n=259	99 (21-136)	218 (84,2)	bd	3 (1)	bd	bd	448 (58-1 880)	25,1 (2,5-493,0)	bd
IMA 400 mg/1xd, n=260	400 (125-657)	210 (80,8)	bd	1 (<1)	bd	bd	390 (29-2 930)	23,5 (1,4-475,0)	bd
ENESTnd		mediana (IQR)							
NIL 300 mg/2xd, n=282	592 (543-600)	237 (84)	34 (12)	5 (2)	31 (11)	12,0 (5,5-17,6)	424 (90-3 880)	23 (2-247)	2 (1)
IMA 400 mg/1xd, n=283	400 (389-400)	224 (79)	31 (11)	2 (1)	40 (14)	12,0 (6,4-17,1)	375 (66-2 232)	26 (3-482)	4 (1)

$10^3/\text{mm}^3 = 10^9/\text{l}$; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); Hb – hemoglobina;

* poza obecnością chromosomu Ph;

** kategoria ta nie dotyczy osób leczonych hydroksykarbamidem, anagrelidem lub imatynibem ≤ 2 tyg.;

rzadkie transkrypty; pozostałe „b2a2” i „b3a2” u 253 pacjentów w grupie DAZ i 258 w grupie IMA, a „b2a3” oraz „b3a3” po 1 osobie w obydwu grupach.

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

W badaniu DASISION w każdej z analizowanych grup 258 pacjentów otrzymało leczenie, z tego 40 (15,5%) przerwało leczenie w grupie otrzymujących DAZ i 48 osób (18,6%) w grupie leczonych IMA w fazie właściwej badania (12 mies.). Odsetek osób, które kontynuowały leczenie w odniesieniu do populacji chorych randomizowanych był zbliżony w grupie leczonych DAZ i IMA ($p=ns$) – wyniósł odpowiednio: 84,2% (218 chorych) i 80,8% (210 chorych). Progresję choroby obserwowano u 11 pacjentów leczonych DAZ i 14 leczonych IMA, w tym 4 zgony w grupie leczonych DAZ i 1 w grupie przyjmujących IMA. Wszystkie przyczyny wykluczenia chorych z badania DASISION zestawiono w poniższej tabeli.

W badaniu ENESTnd odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie był zbliżony pomiędzy analizowanymi grupami ($p=ns$) – leczenie przerwało 46 (16%) chorych w grupie NIL oraz 59 (21%) pacjentów z grupy leczonych IMA w fazie właściwej badania (12 mies.). Progresję choroby obserwowano u 10 chorych leczonych IMA i u 2 pacjentów leczonych NIL. Zgony obserwowano jedynie w grupie leczonych NIL (2 pacjentów). Przyczyny wykluczenia chorych z badania zebrano w poniższej tabeli.

Odpowiednie dane dla przedłużonej obserwacji (24 mies.) w obydwu badaniach przedstawiono w rozdz. 6.

Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%). Faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	Ran- domi- zowani	Zdarzenia niepożą- dane	Narusze- nie proto- kołu	Zażądanie przerwania leczenia	Wyco- fanie za zgoda	Utrata z obser- wacji	Niepowo- dzenie leczenia	Progresja choroby	Zgony	Inne	Odsetek pacjentów, którzy kontynu- owali leczenie
DASISION		*	**	#			##	^			
DAZ 100 mg/1xd	259	16 (6,2)	0	2 (0,8)	2 (0,8)	0	6 (2,3)	11 (4,2)	4 (1,5)	3 (1,2)^^	218 (84,2)
IMA 400 mg/1xd	260	12 (4,6)	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (1,2)	3 (1,2)	10 (3,8)	14 (5,4)	1 (0,4)	3 (1,2)	210 (80,8)
ENESTnd							†			††	
NIL 300 mg/2xd	282	13 (4,6)	4 (1,4)	bd	6 (2,1)	2 (0,7)	10 (3,5)	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	236 (84)
IMA 400 mg/1xd	283	21 (7,4)	4 (1,4)	bd	3 (1,1)	1 (0,4)	16 (5,7)	10 (3,5)	0	4 (1,4)	224 (79)

* ZN niezwiązane z leczeniem były przyczyną przerwania leczenia u 3 osób w grupie DAZ i 1 w grupie IMA, a DN związane z leczeniem odpowiednio u 13 i 11 chorych, w tym hematologiczne (włącznie z cytopenią) u 4 pacjentów w grupie DAZ i 3 w grupie IMA, a niehematologiczne odpowiednio u 9 i 8 chorych;

** niestosowanie się do zaleceń leczenia;

do tej kategorii należą pacjenci, którzy przerwali leczenie, ale zgodzili się na długoterminową obserwację;

w tym 2 osoby w grupie DAZ i 4 w grupie IMA nie miały całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub odpowiedzi hematologicznej w 6. mies., 3 chorych w grupie DAZ i 6 w grupie IMA miało < częściową odpowiedź cytogenetyczną w 12. mies. oraz 1 osoba w grupie DAZ i 0 w grupie IMA nie miało CCgR w 18. mies. leczenia;

^ w tym zwiększenie liczby leukocytów u 1 osoby w grupie DAZ i u 0 w grupie IMA, utrata CHR u żadnej z osób w obydwu grupach, utrata większej CgR u 1 osoby w DAZ i 4 w IMA, zgony u 4 osób w DAZ i 1 w IMA;

^^ w tym u 2 pacjentek w grupie DAZ przyczyną przerwania badania było zajście w ciążę;

† odpowiedź suboptymalna lub niepowodzenie leczenia;

†† w tym: stan pacjenta niewymagający dalszego leczenia badanym lekiem (1 pacjent w NIL i 0 w IMA), odchylenia od prawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych (6 chorych w grupie NIL i 3 w grupie IMA).

5 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności eksperymentalnej przeprowadzono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych: DASISION i ENESTnd. Dazatynib porównywano bezpośrednio z imatynibem (badanie DASISION) i poprzez porównanie pośrednie z nilotynibem. Ocenę wyników przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- zgony,
- całkowite przeżycie,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- progresja choroby,
- całkowita odpowiedź cytogenetyczna,
- większa odpowiedź molekularna.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ENESTnd był odsetek pacjentów z większą odpowiedzią molekularną (MMoR) w 12. miesiącu leczenia, a w badaniu DASISION odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCgR) w 12. miesiącu leczenia.

Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w badaniu ENESTnd zdefiniowano jako brak metafaz Ph-pozytywnych w szpiku kostnym. Potwierdzoną całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w badaniu DASISION dedefiniowano jako brak metafaz Ph-pozytywnych w co najmniej 20 komórkach metafazowych w 2 kolejnych badaniach za pomocą techniki barwienia prążkowego G.

MMoR zdefiniowano w obydwu badaniach jako poziom transkryptu *BCR-ABL* $\leq 0,1\%$ we krwi obwodowej w RQ-PCR (reakcja łańcuchowej polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym, ang. *real-time quantitative polymerase chain reaction*) wg Skali Międzynarodowej, co odpowiada redukcji $\geq 3 \log_{10}$ kopii transkryptu *BCR-ABL*.

W badaniu DASISION wystąpiły 4 zgony w grupie DAZ i 1 w grupie IMA. Po 1 zgonie w obydwu grupach w badaniu DASISION zostało uznane za związane z leczeniem (obydwa były wynikiem zawału mięśnia sercowego). W badaniu ENESTnd wystąpiło 9 zgonów – wśród pacjentów otrzymujących IMA 4 przerwało leczenie z powodu progresji choroby i zmarło podczas okresu obserwacji z powodów związanych z PBS; wśród pacjentów leczonych NIL 300 mg/2xd nastąpiły 2 zgony (1 z powodu niedrożności jelita cienkiego i 1 samobójstwo) w okresie trwania badania i 1 podczas okresu obserwacji (po transplantacji szpiku kostnego).

Odsetek pacjentów otrzymujących badane leki w okresie trwania badania wyniósł ok. 82% w analizowanych grupach w obydwu badaniach.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki w 12-miesięcznym (faza właściwa) i 24-miesięcznym okresie obserwacji (przedłużony okres obserwacji).

Tab. 16. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu – faza właściwa (12 mies.).

Badanie	N	Potwierdzona CCgR w 12. mies., n (%)	CCgR w 12. mies., n (%)	MMolR kiedy- kolwiek, n (%)	MMolR w 12. mies., n (%)	Progresja choroby, n (%)	Przeżycie wolne od progresji choroby w 12. mies., n (%)	Całkowite przeżycie w 12. mies., n (%)	Zgon z jakiej- kolwiek przy- czyny, n (%)
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd	259	199 (77)	216 (83)	135 (52)	119 (46)	5 (2)	247 (96)	252 (97)	4/258* (2)
IMA 400 mg/1xd	260	172 (66)	186 (72)	88 (34)	73 (28)	9 (4)	252 (97)	257 (99)	1/258* (< 1)
ENESTnd									
NIL 300 mg/2xd	282	bd	226 (80)	161 (57)	124 (44)	2 (< 1)	bd	bd	3/279* (1)
IMA 400 mg/1xd	283	bd	184 (65)	85 (30)	62 (22)	11 (4)	bd	bd	4/280* (1)

* zgony analizowano w badaniach w ramach oceny bezpieczeństwa (populacja ITT w ocenie bezpieczeństwa została zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedno podanie leku).

Tab. 17. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza właściwa (12 mies.).

Badanie	N	Potwierdzona CCgR w 3. mies., n (%)	Potwierdzona CCgR w 6. mies., n (%)	Potwierdzona CCgR w 9. mies., n (%)	Brak odpowiedzi cytogenetycznej, n (%)	MMolR w 3. mies., n (%)	MMolR w 6. mies., n (%)	MMolR w 9. mies., n (%)	Brak odpowie- dzi molekular- nej, n (%)
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd	259	140 (54)	189 (73)	202 (78)	5 (2)	21 (8)	70 (27)	101 (39)	5 (2)
IMA 400 mg/1xd	260	81 (31)	153 (59)	174 (67)	5 (2)	1 (0,4)	21 (8)	47 (18)	3 (1)
ENESTnd									
			CCgR w 6. mies.						
NIL 300 mg/2xd	282	bd	189 (67)	bd	0	25 (9)	93 (33)	121 (43)	bd
IMA 400 mg/1xd	283	bd	127 (45)	bd	9 (3)	3 (1)	34 (12)	51 (18)	bd

Tab. 18. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza właściwa (12 mies.).

Badanie	N	CCgR w 12. mies. – niskie ryzyko Hasforda, n (%)	CCgR w 12. mies. – umiarkowane ryzyko Hasforda, n (%)	CCgR w 12. mies. – wysokie ryzyko Hasforda, n (%)	MMolR w 12. mies. – niskie ryzyko Hasforda, n (%)	MMolR w 12. mies. – umiarkowane ryzyko Hasforda, n (%)	MMolR w 12. mies. – wysokie ryzyko Hasforda, n (%)
DASISION							
DAZ 100 mg/1xd	259	81/86 (94)	97/124 (78)	38/49 (78)	48/86 (56)	56/124 (45)	15/49 (31)
IMA 400 mg/1xd	260	66/87 (76)	89/123 (72)	32/50 (64)	31/87 (36)	34/123 (28)	8/50 (16)
ENESTnd*							
				wysokie ryzyko Sokala			
NIL 300 mg/2xd	282	bd	bd	58/78 (74)	bd	bd	bd
IMA 400 mg/1xd	283	bd	bd	38/78 (49)	bd	bd	bd

* w 12. mies. w badaniu ENESTnd $BCR-ABL \leq 0,0032\%$ (wg Skali Międzynarodowej; najbardziej czuły pomiar) obserwowano u 12 (4,3%) pacjentów w grupie NIL.

Tab. 19. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza przedłużona do 24 mies.

Badanie	N	Zgony	Przeżycie całkowite, %	Przeżycie wolne od progresji choroby, %	Progresja choroby, n (%)	Potwierdzona CCgR w 24. mies., n (%)	CCgR w 24. mies., n (%)
DASISION							
DAZ 100 mg/1xd	259	16/258* (6)	95,3%	93,7%	6 (2)	207 (80)	223 (86)
IMA 400 mg/1xd	260	14/258* (5)	95,2%	92,1%	13 (5)	192 (74)	213 (82)
ENESTnd							
NIL 300 mg/2xd	282	9** (3)	97,4%	98,0%	5 (2)	bd	245 (87)
IMA 400 mg/1xd	283	11** (4)	96,3%	95,2%	12 (4)	bd	218 (77)

* zgony analizowano w badaniu w ramach oceny bezpieczeństwa (populacja ITT w ocenie bezpieczeństwa została zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedno podanie leku);

** na podstawie wyników dla przeżycia całkowitego, w tym dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.

Tab. 20. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza przedłużona do 24 mies.

Badanie	N	MMolR w 24. mies., n (%)	MMolR w 24. mies. – niskie ryzyko Hasforda, n/N (%)	MMolR w 24. mies. – umiarkowane ryzyko Hasforda, n/N (%)	MMolR w 24. mies. – wysokie ryzyko Hasforda, n/N (%)
DASISION					
DAZ 100 mg/1xd	259	165 (64)	63/86 (73)	76/124 (61)	28/49 (57)
IMA 400 mg/1xd	260	120 (46)	49/87 (56)	62/123 (50)	19/50 (38)
ENESTnd					
NIL 300 mg/2xd	282	201 (71)	75/103 (73)	75/101 (74)	51/78 (65)
IMA 400 mg/1xd	283	124 (44)	55/104(53)	44/101 (44)	25/78 (32)

5.1 Porównanie bezpośrednio – faza właściwa badania

Porównanie bezpośrednio przeprowadzono na podstawie badania DASISION, w którym komparatorem dla dazytynibu był imatynib. Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności dla porównania dazytynibu z imatynibem. W przypadku oceny całkowitej remisji cytogenetycznej i większej odpowiedzi molekularnej, część punktów końcowych przedstawiono na osobnych wykresach *forest plot* w celu uzyskania większej przejrzystości wyników.

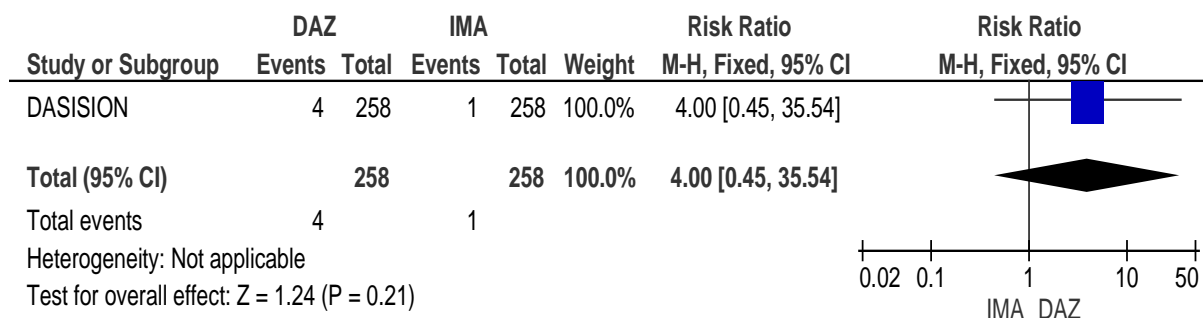
5.1.1 Zgony

Liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych DAZ i IMA w badaniu DASISION: RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na.

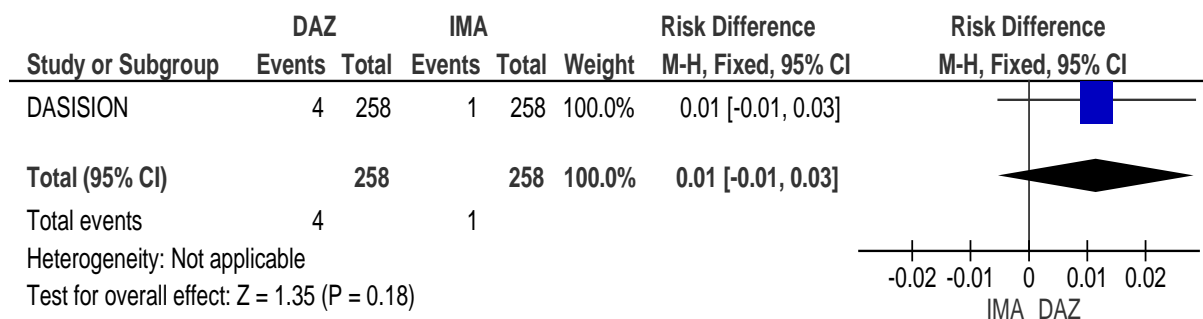
Tab. 21. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Zgony.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
DASISION	259/260	4,00 [0,45; 35,54]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 2. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Zgony (RR).



Ryc. 3. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Zgony (RD).



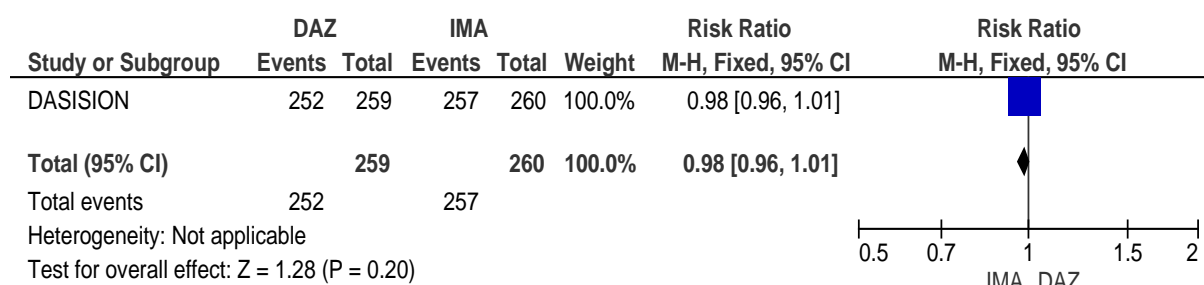
5.1.2 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite było zbliżone w grupie leczonych DAZ i IMA w badaniu DASISION: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na.

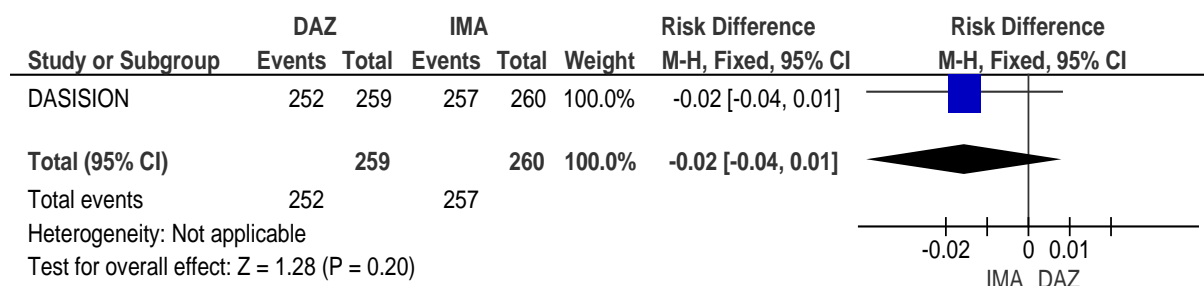
Tab. 22. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie całkowite.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
DASISION	259/260	0,98 [0,96; 1,01]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na

Ryc. 4. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie całkowite (RR).



Ryc. 5. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie całkowite (RD).



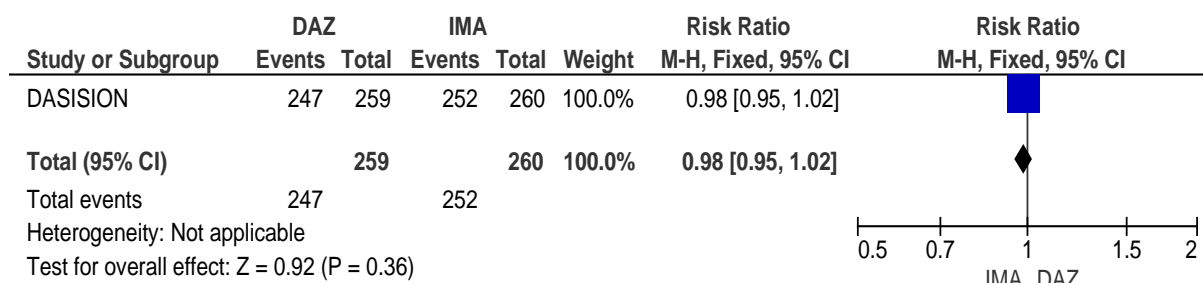
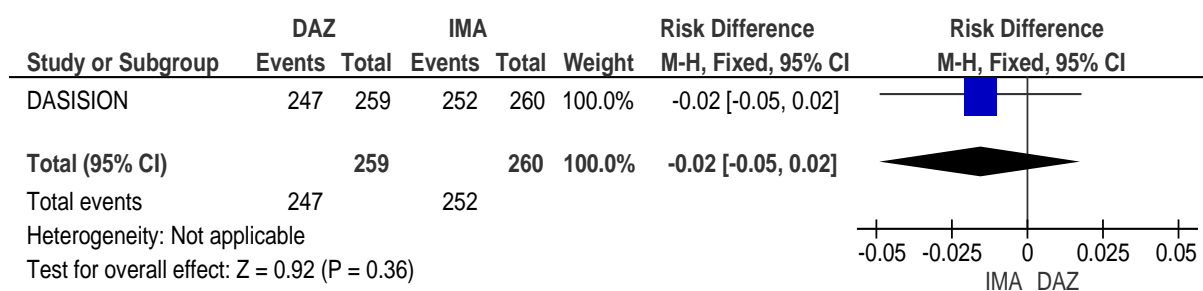
5.1.3 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby było porównywalne w grupie leczonych DAZ i IMA w badaniu DASISION: RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na.

Progresję choroby stwierdzano, jeżeli obserwowano jakiegokolwiek z następujących zdarzeń: podwojenie liczby leukocytów do liczby komórek >20 x 10⁹/l przy braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), utrata CHR, wzrost ilości metafaz Phpozytywnych w szpiku kostnym do >35%, progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego PBS, zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Tab. 23. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
DASISION	259/260	0,98 [0,95; 1,02]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na

Ryc. 6. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie wolne od progresji choroby (RR).

Ryc. 7. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie wolne od progresji choroby (RD).


5.1.4 Progresja choroby

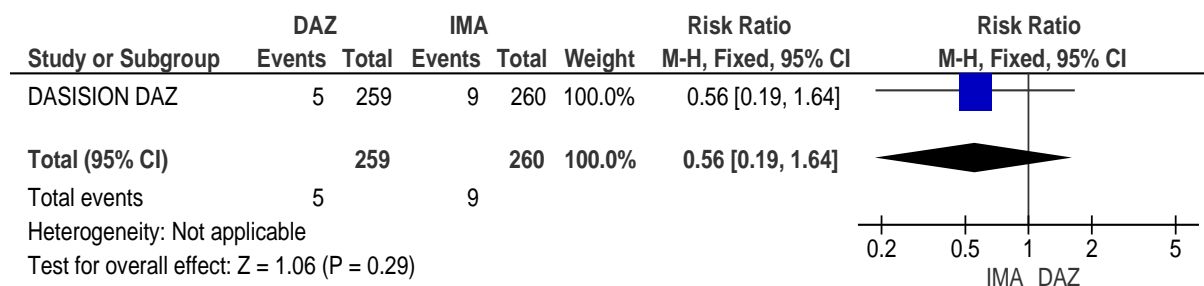
Progresję choroby stwierdzano, jeżeli obserwowano jakiejkolwiek z następujących zdarzeń: podwojenie liczby leukocytów do liczby komórek $> 20 \times 10^9/l$ przy braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), utrata CHR, wzrost ilości metafaz Ph-pozytywnych w szpiku kostnym do $> 35\%$, progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego PBS, zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Progresję choroby obserwowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA w badaniu DASISION: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na.

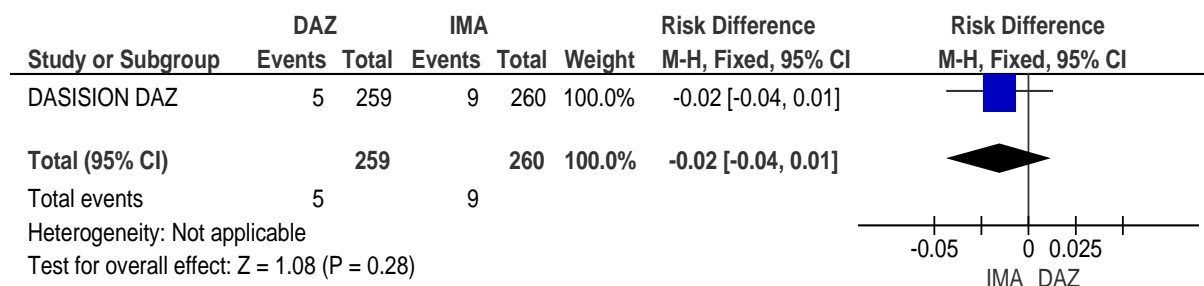
Tab. 24. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Progresja choroby.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
DASISION	259/260	0,56 [0,19; 1,64]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na

Ryc. 8. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Progresja choroby (RR).



Ryc. 9. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Progresja choroby (RD).



5.1.5 Całkowita odpowiedź cytogenetyczna

W badaniu DASISION oceniano potwierdzoną całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12., 9., 6. i 3. miesiącu leczenia, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12. mies. leczenia, jak również brak CCgR.

Potwierdzoną całkowitą remisję cytogenetyczną w badaniu DASISION zdefiniowano jako brak metafaz Ph-pozytywnych w co najmniej 20 komórkach metafazowych w 2 kolejnych badaniach za pomocą techniki barwienia prążkowego G.##

Odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. i całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA w badaniu DASISION, odpowiednio: RR=1,16 [95%CI: 1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [95%CI: 6; 34] oraz RR=1,17 [95%CI: 1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [95%CI: 6; 22].

Również istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął CCgR w 9. mies. (RR=1,17 [95%CI: 1,05; 1,30], p=0,005; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,19], p=0,004, NNT=6 [95%CI: 10; 30]), 6. mies. (RR=1,24 [95%CI: 1,09; 1,41], p=0,0008; RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,0006, NNT=8

Całkowita odpowiedź cytogenetyczna to brak metafaz Ph-pozytywnych w co najmniej 20 komórkach metafazowych w jednym badaniu.

[95%CI: 5; 17]) oraz 3. mies. terapii (RR=1,74 [95%CI: 1,40; 2,15], $p < 0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,31], $p < 0,00001$, NNT=5 [95%CI: 4; 7]).

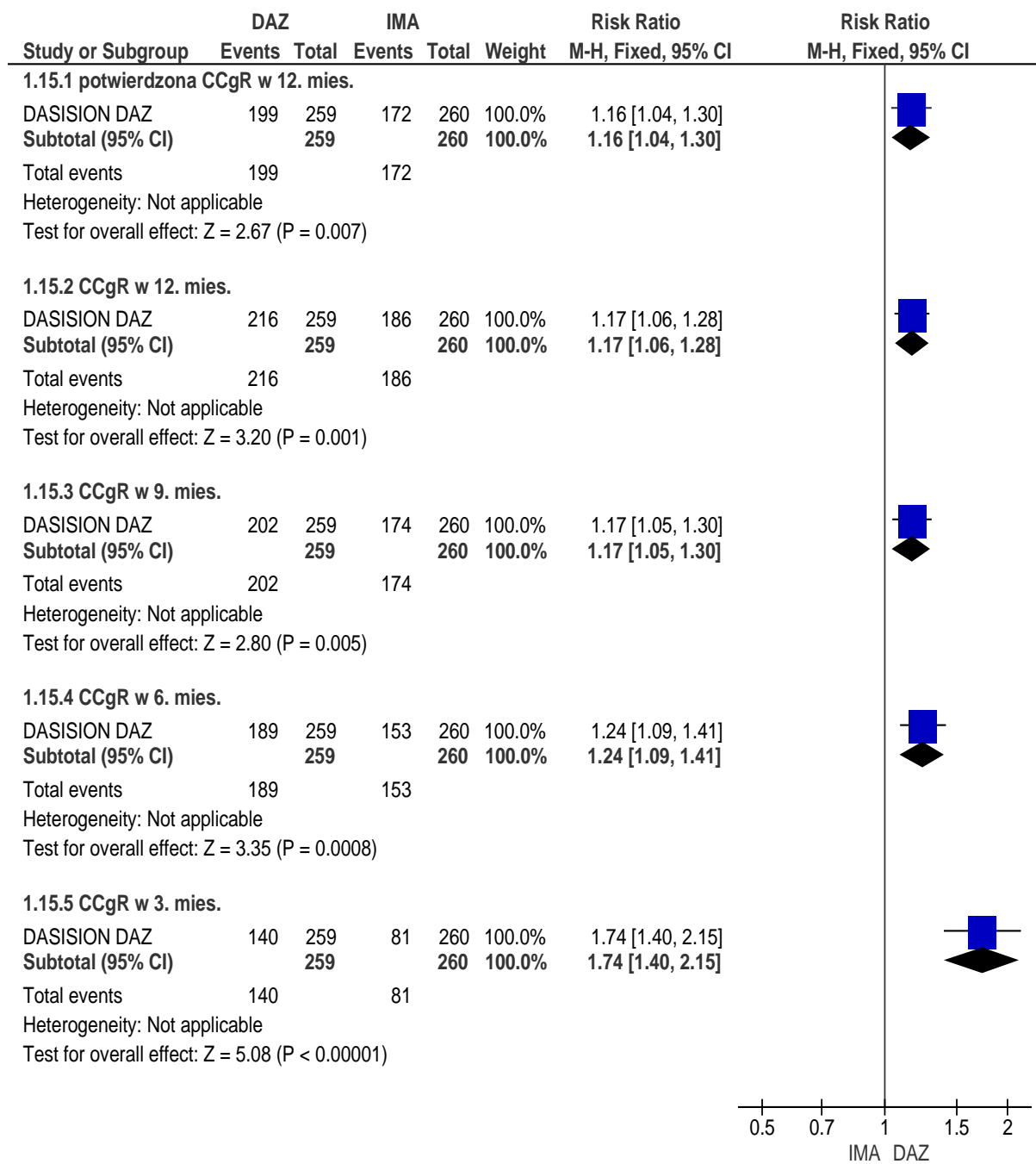
Brak CgR obserwowano u porównywalnej liczby chorych w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=1,004 [95%CI: 0,29; 3,43], $p = ns$; RD=0,0001 [95%CI: -0,02; 0,02], $p = ns$, NNT=na.

Tab. 25. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR. Badanie DASISION.

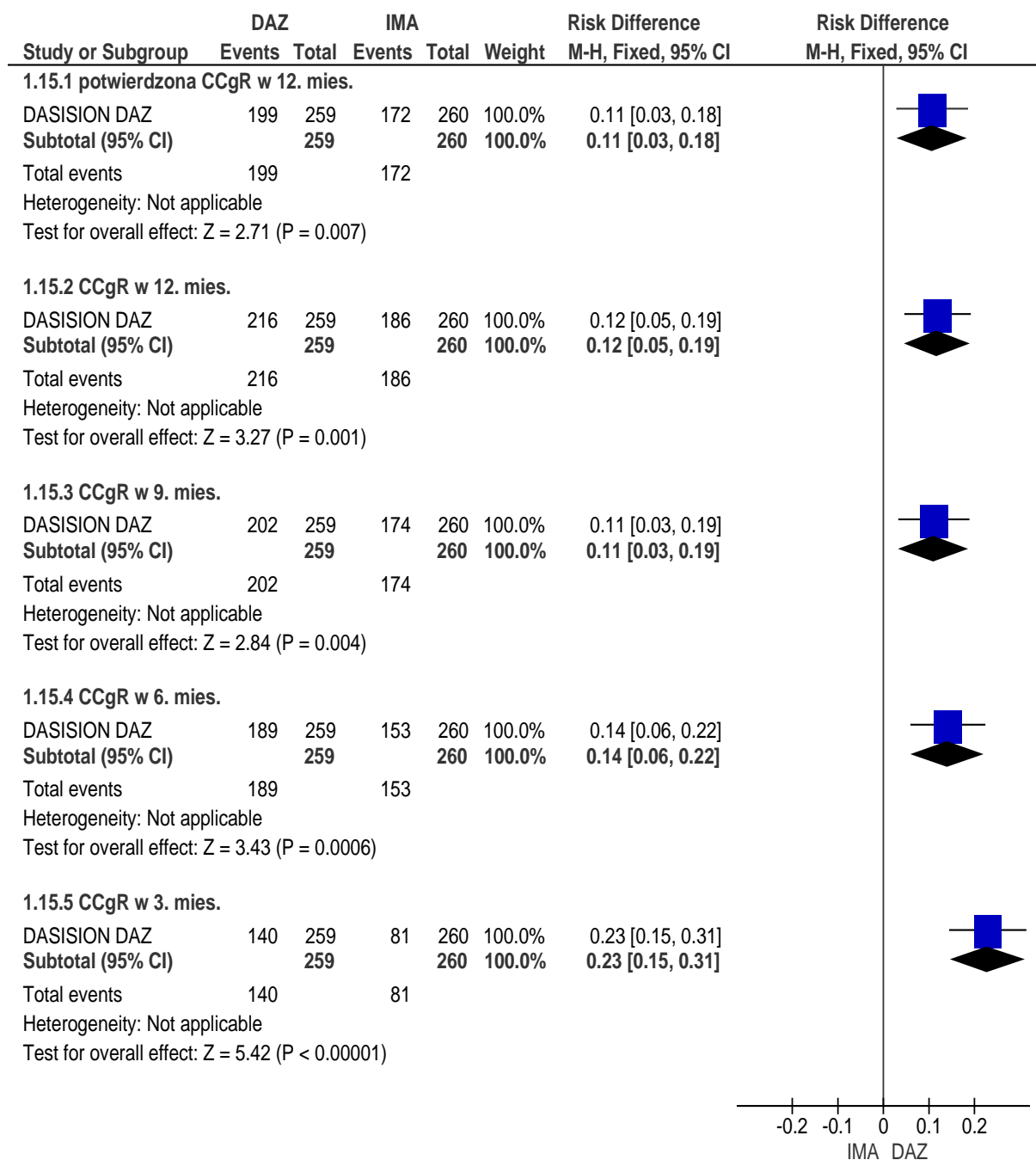
Punkt końcowy	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
potwierdzona CCgR w 12. mies.	259/260	1,16 [1,04; 1,30]	0,007	0,11 [0,03; 0,18]	0,007	10 [6; 34]
CCgR w 12. mies.	259/260	1,17 [1,06; 1,28]	0,001	0,12 [0,05; 0,19]	0,001	9 [6; 22]
CCgR w 9. mies.	259/260	1,17 [1,05; 1,30]	0,005	0,11 [0,03; 0,19]	0,004	6 [10; 30]
CCgR w 6. mies.	259/260	1,24 [1,09; 1,41]	0,0008	0,14 [0,06; 0,22]	0,0006	8 [5; 17]
CCgR w 3. mies.	259/260	1,74 [1,40; 2,15]	$< 0,00001$	0,23 [0,15; 0,31]	$< 0,00001$	5 [4; 7]
brak CgR	259/260	1,004 [0,29; 3,43]	ns	0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na

Odpowiedź cytogenetyczną w badaniu DASISION uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA – czas do uzyskania CCgR był istotnie statystycznie krótszy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA (HR=1,5 dla krótszego czasu uzyskania odpowiedzi w grupie DAZ, $p < 0,0001$). Istotnie statystycznie krótszy w grupie DAZ był również czas do uzyskania potwierdzonej CCgR (HR=1,5 dla krótszego czasu uzyskania odpowiedzi, $p < 0,0001$).

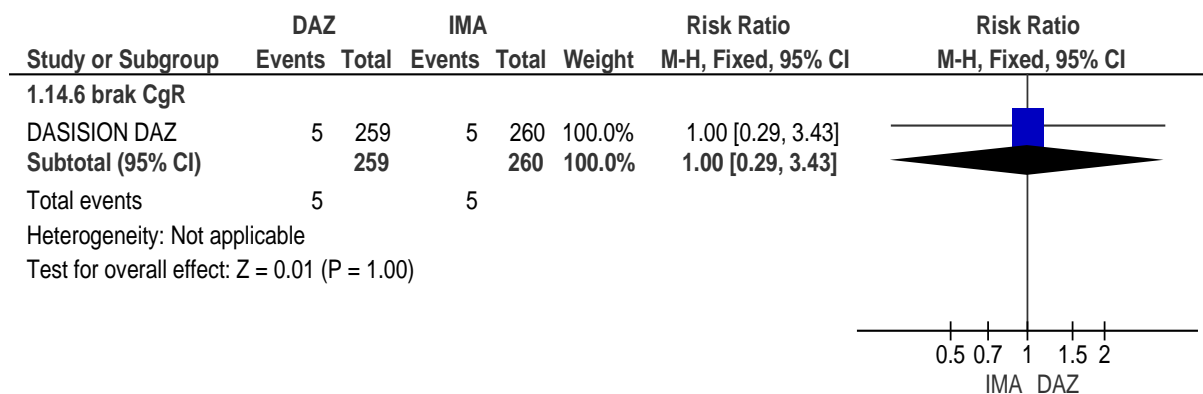
Ryc. 10. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR (RR).



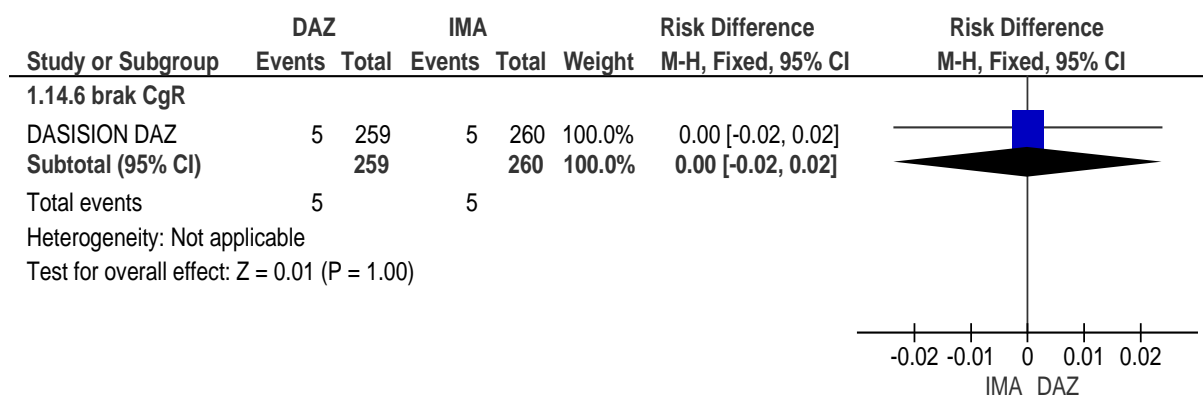
Ryc. 11. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR (RD).



Ryc. 12. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Brak CCgR (RR).



Ryc. 13. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Brak CCgR (RD).



5.1.5.1 Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w zależności od ryzyka progresji choroby

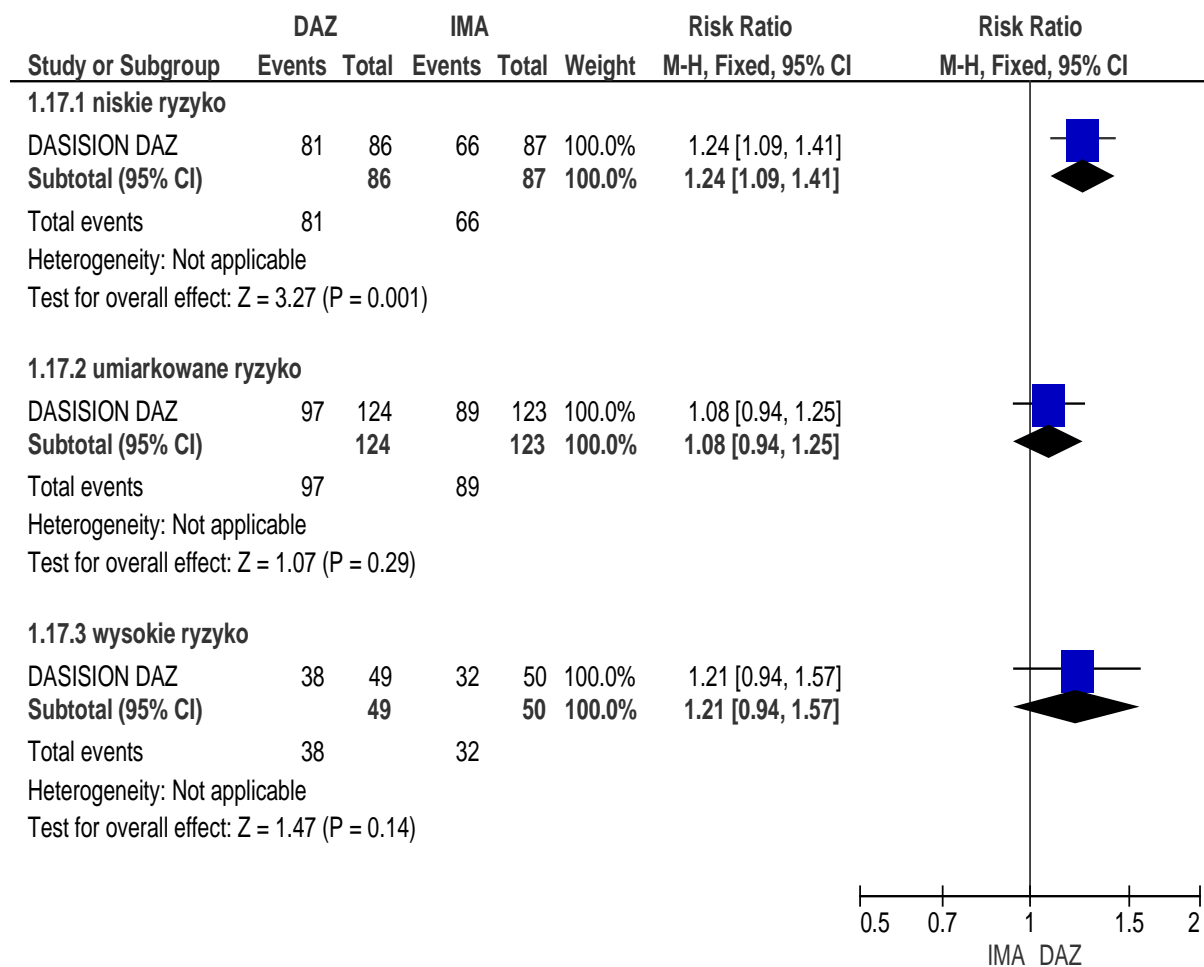
W badaniu DASISION oceniano potwierdzoną całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12. mies. leczenia w zależności od ryzyka progresji choroby wg Hasforda (niskie, jeżeli wskaźnik Hasforda <780, umiarkowane, jeżeli wskaźnik Hasforda 780-1480, wysokie, jeżeli wskaźnik Hasforda >1480). Potwierdzoną całkowitą remisję cytogenetyczną zdefiniowano jako brak metafaz Ph-pozytywnych w co najmniej 20 komórkach metafazowych w 2 kolejnych badaniach za pomocą techniki barwienia prążkowego G.

Odsetek chorych z CCgR z umiarkowanym i wysokim ryzykiem progresji choroby według Hasforda był porównywalny w grupie leczonych DAZ i IMA w badaniu DASISION. Prawdopodobieństwo osiągnięcia CCgR było istotnie statystycznie większe dla DAZ vs IMA w grupie niskiego ryzyka progresji wg Hasforda (RR=1,24 [95%CI: 1,09; 1,41], p=0,001; RD=0,18 [95%CI: 0,08; 0,29], p<0,01; NNT=6 [95%CI: 4; 13]).

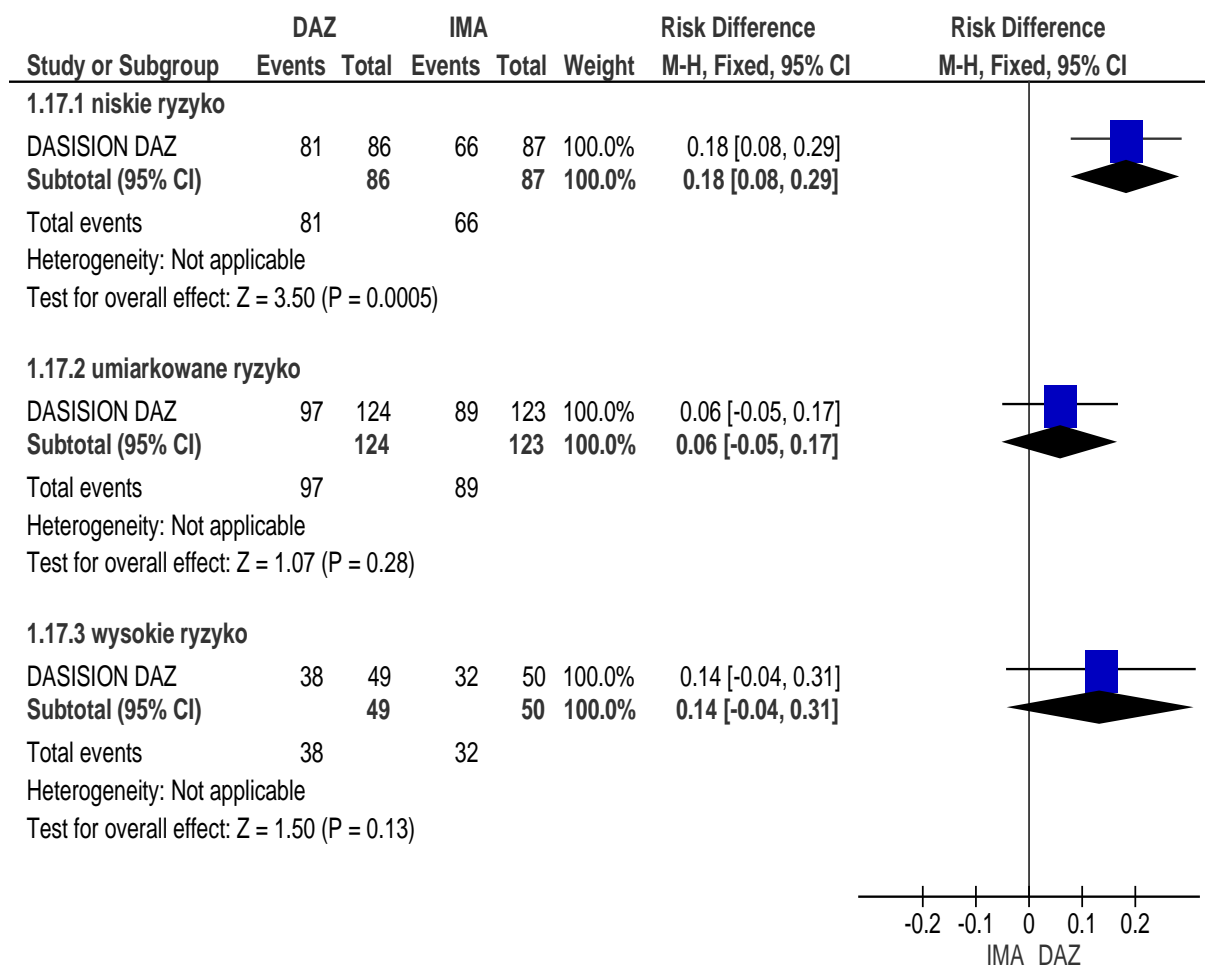
Tab. 26. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR w zależności od ryzyka progresji choroby. Badanie DASISION.

Ryzyko	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
niskie	86/87	1,24 [1,09; 1,41]	0,001	0,18 [0,08; 0,29]	<0,01	6 [4; 13]
umiarkowane	124/123	1,08 [0,94; 1,25]	ns	0,06 [-0,05; 0,17]	ns	na
wysokie	49/50	1,21 [0,94; 1,57]	ns	0,14 [-0,04; 0,31]	ns	na

Ryc. 14. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR w zależności od ryzyka progresji choroby (RR).



Ryc. 15. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR w zależności od ryzyka progresji choroby (RD).



5.1.6 Większa odpowiedź molekularna

W badaniu DASISION oceniano występowanie większej odpowiedzi molekularnej w całym okresie trwania badania, w 12., 9., 6. i 3. miesiącu leczenia oraz brak odpowiedzi molekularnej. MMolR zdefiniowano jako poziom transkryptu *BCR-ABL* $\leq 0,1\%$ wg Skali Międzynarodowej.

Odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną w badaniu DASISION był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA w całym okresie trwania badania, jak również po 12. miesiącach leczenia, odpowiednio: RR=1,54 [95%CI: 1,25; 1,89], $p < 0,0001$; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,27], $p < 0,0001$, NNT=6 [95% CI: 4; 11] oraz RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], $p < 0,0001$; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], $p < 0,0001$, NNT=6 [95% CI: 4; 11].

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął MMolR również w 9., 6. i 3. mies. badania, odpowiednio: RR=2,16 [95%CI: 1,60; 2,91], $p < 0,00001$; RD=0,21 [95%CI: 0,13; 0,28], $p < 0,00001$,

NNT=5 [95% CI: 4; 8]; RR=3,35 [95%CI: 2,12; 5,28], $p < 0,00001$; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25], $p < 0,00001$, NNT=6 [95% CI: 4; 8] oraz RR=21,08 [95%CI: 2,86; 155,57], $p = 0,001$; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,11], $p < 0,00001$, NNT=13 [95% CI: 9; 24].

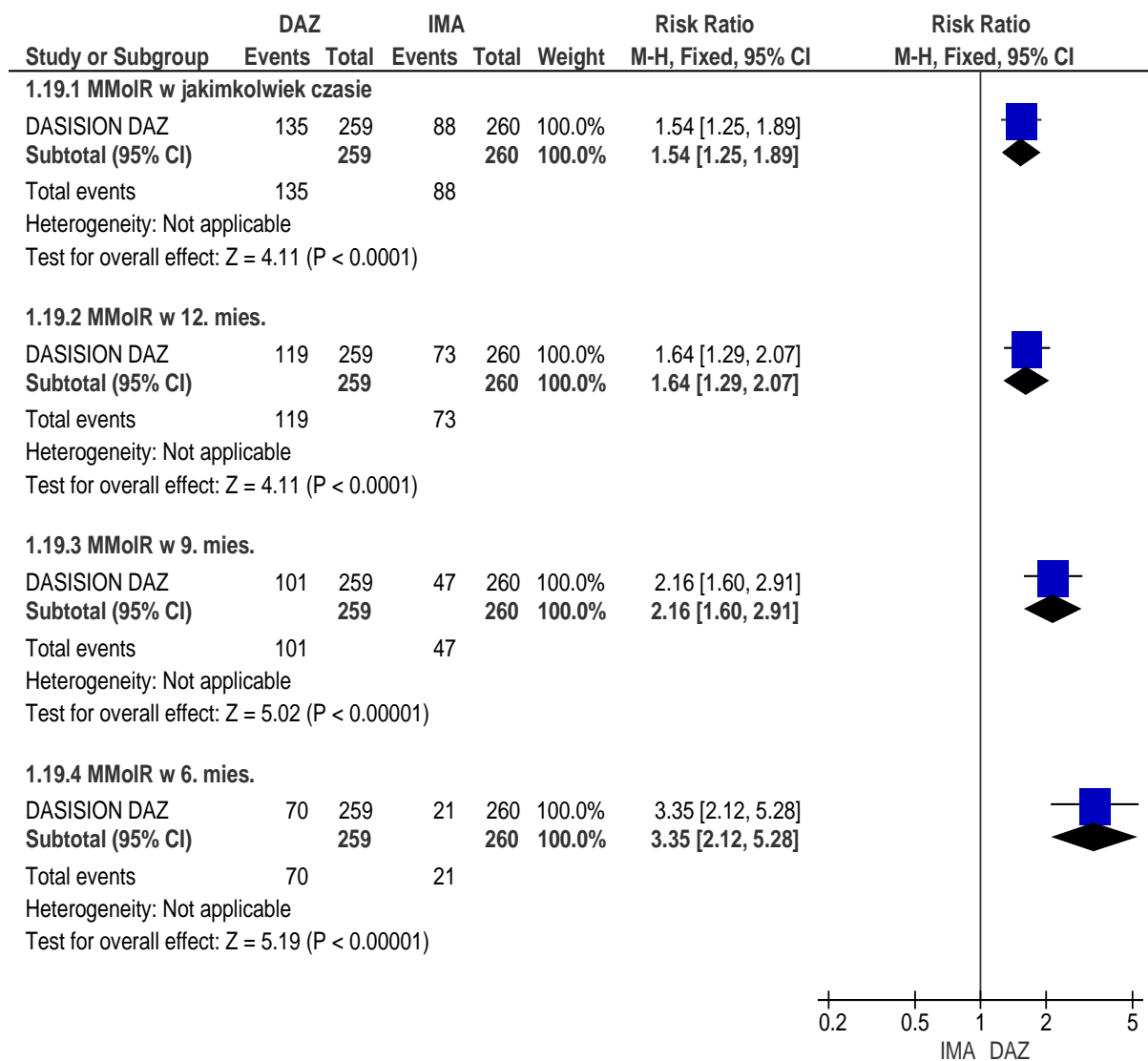
Brak MolR obserwowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=1,67 [95%CI: 0,40; 6,93], $p = ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], $p = ns$, NNT=na.

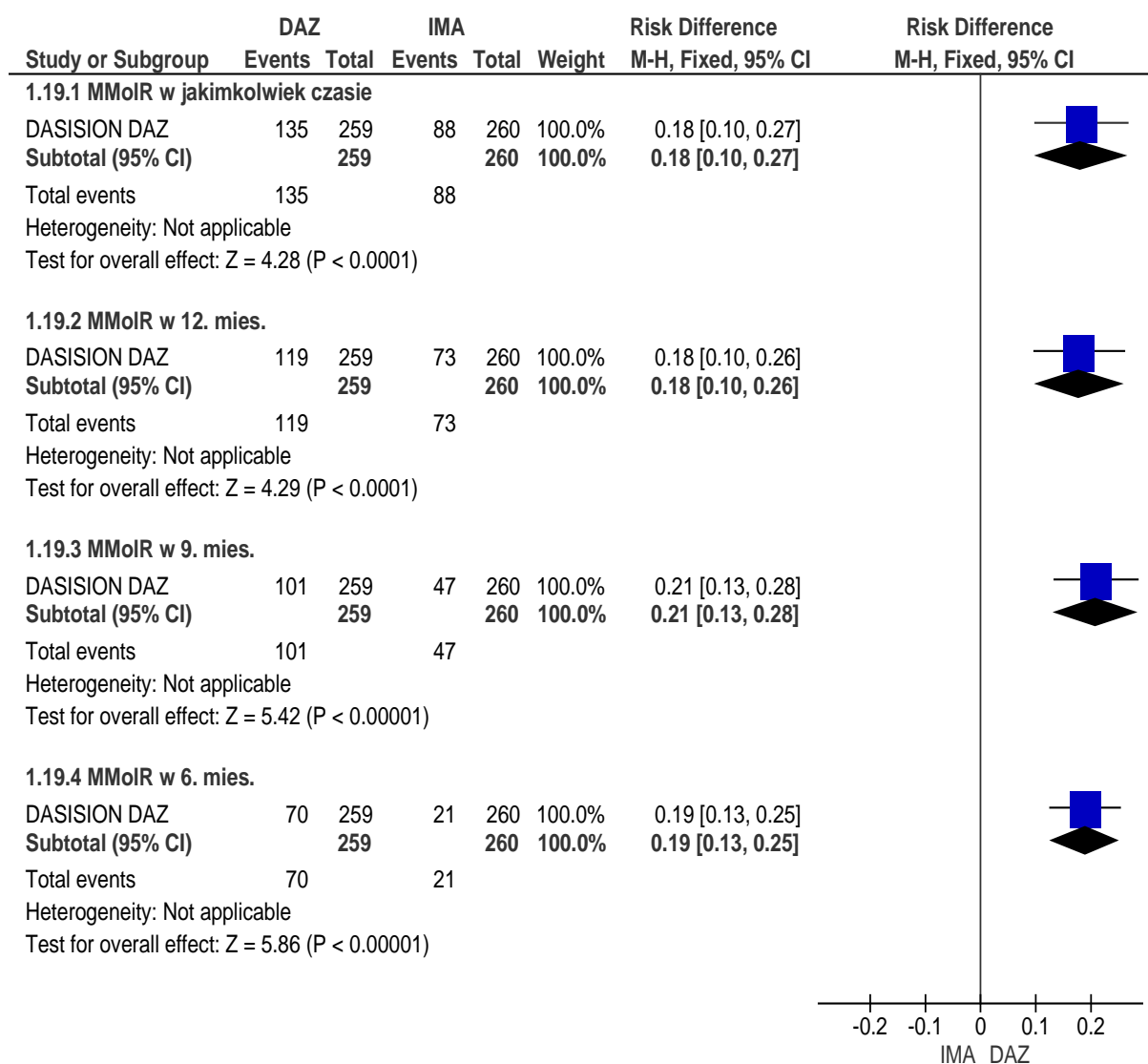
Tab. 27. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR. Badanie DASISION.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
MMolR kiedykolwiek	259/260	1,54 [1,25; 1,89]	<0,0001	0,18 [0,10; 0,27]	<0,0001	6 [4; 11]
MMolR w 12. mies.	259/260	1,64 [1,29; 2,07]	<0,0001	0,18 [0,10; 0,26]	<0,0001	6 [4; 11]
MMolR w 9. mies.	259/260	2,16 [1,60; 2,91]	<0,00001	0,21 [0,13; 0,28]	<0,00001	5 [4; 8]
MMolR w 6. mies.	259/260	3,35 [2,12; 5,28]	<0,00001	0,19 [0,13; 0,25]	<0,00001	6 [4; 8]
MMolR w 3. mies.	259/260	21,08 [2,86; 155,57]	<0,003	0,08 [0,04; 0,11]	<0,00001	13 [9; 24]
brak MolR	259/260	1,67 [0,40; 6,93]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

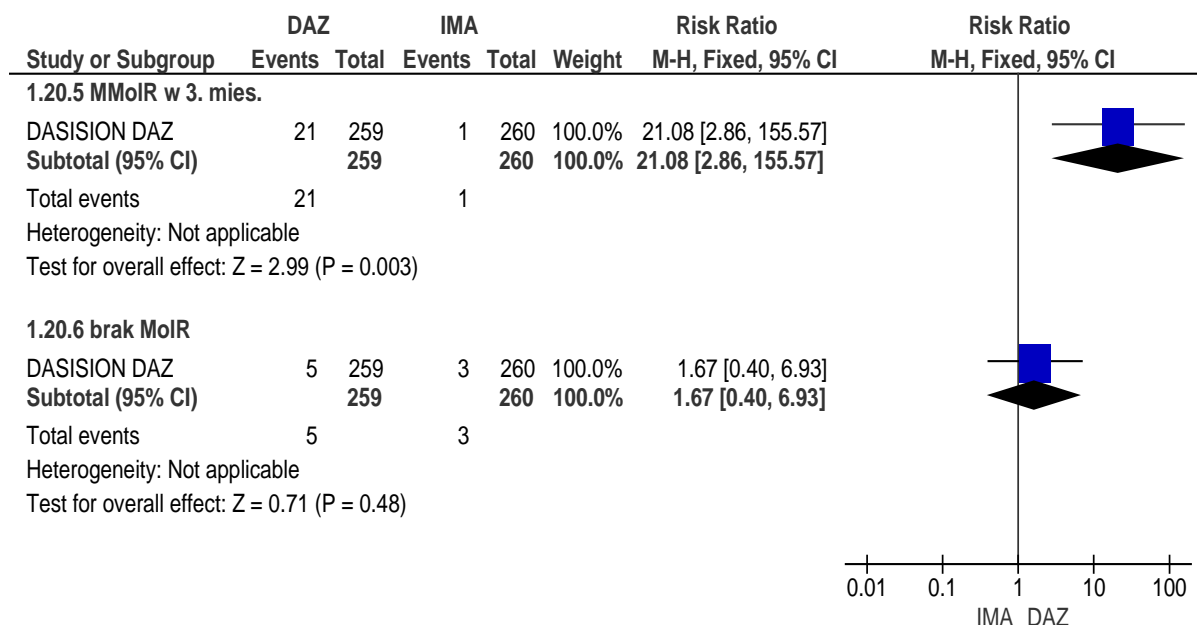
Czas do uzyskania MMolR był istotnie statystycznie krótszy w grupie leczonych DAZ niż IMA (HR dla krótszego czasu odpowiedzi wyniosło 2,0; $p < 0,0001$).

Ryc. 16. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMoIR (RR).

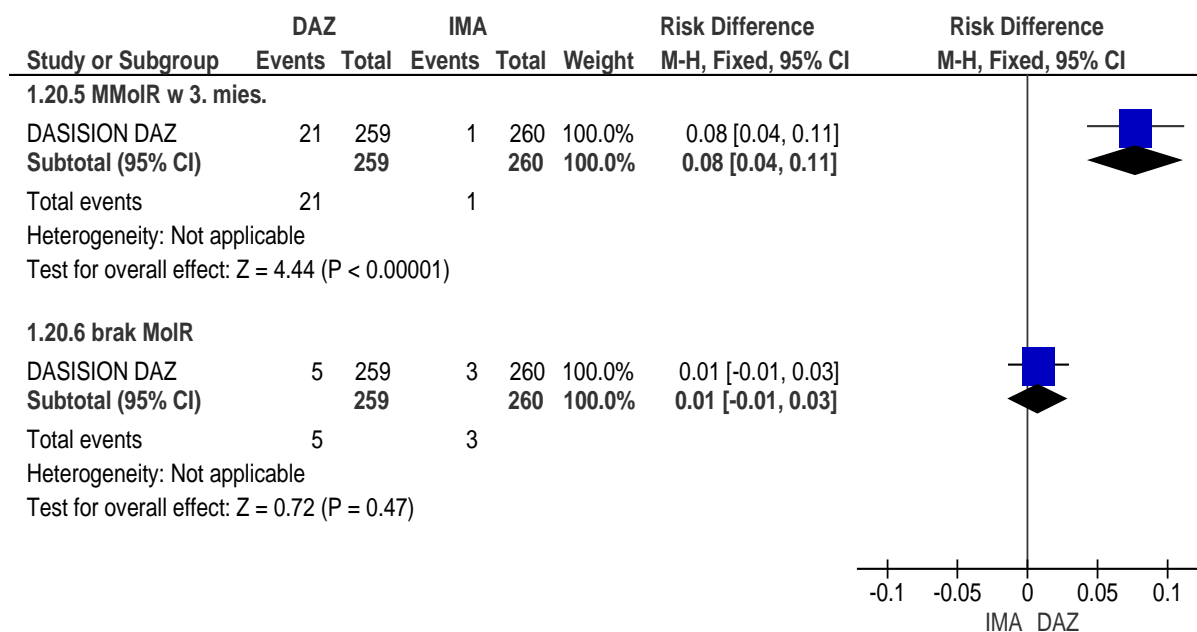


Ryc. 17. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMoIR (RD).


Ryc. 18. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMoIR w 3. mies. leczenia i brak MMoIR (RR).



Ryc. 19. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMoIR w 3. mies. leczenia i brak MMoIR (RD).



5.1.6.1 Większa odpowiedź molekularna w zależności od ryzyka progresji choroby

W badaniu DASISION oceniano większą odpowiedź molekularną w 12. mies. leczenia w zależności od ryzyka progresji choroby wg Hasforda (niskie, jeżeli wskaźnik Hasforda <780, umiarkowane, jeżeli wskaźnik Hasford 780-1480, wysokie, jeżeli wskaźnik Has-

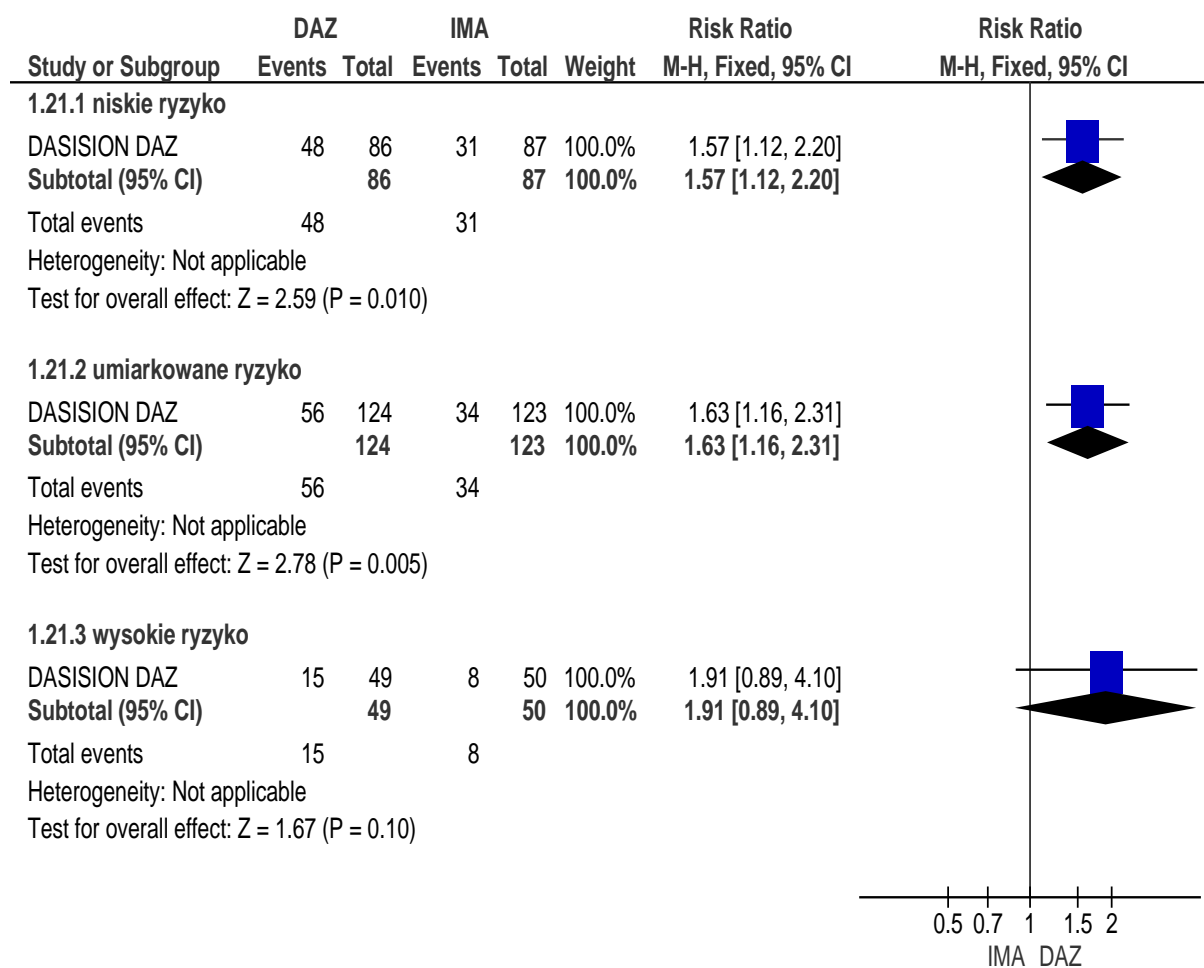
ford >1480). MMolR zdefiniowano jako poziom transkryptu *BCR-ABL* ≤0,1% wg Skali Międzynarodowej.

Odsetek chorych z MMolR w był istotnie statystycznie większy w ramieniu DAZ niż IMA w grupie niskiego i umiarkowanego ryzyka progresji wg Hasforda (odpowiednio: RR=1,57 [95%CI: 1,12; 2,20], p=0,1; RD=0,20 [95%CI: 0,06; 0,35], p=0,007; NNT=5 [95%CI: 3; 17] oraz RR=1,63 [95%CI: 1,16; 2,31], p=0,005; RD=0,18 [95%CI: 0,06; 0,29], p=0,004, NNT=6 [95%CI: 4; 17]). W podgrupie z wysokim ryzykiem progresji choroby odsetek ten był zbliżony w analizowanych grupach.

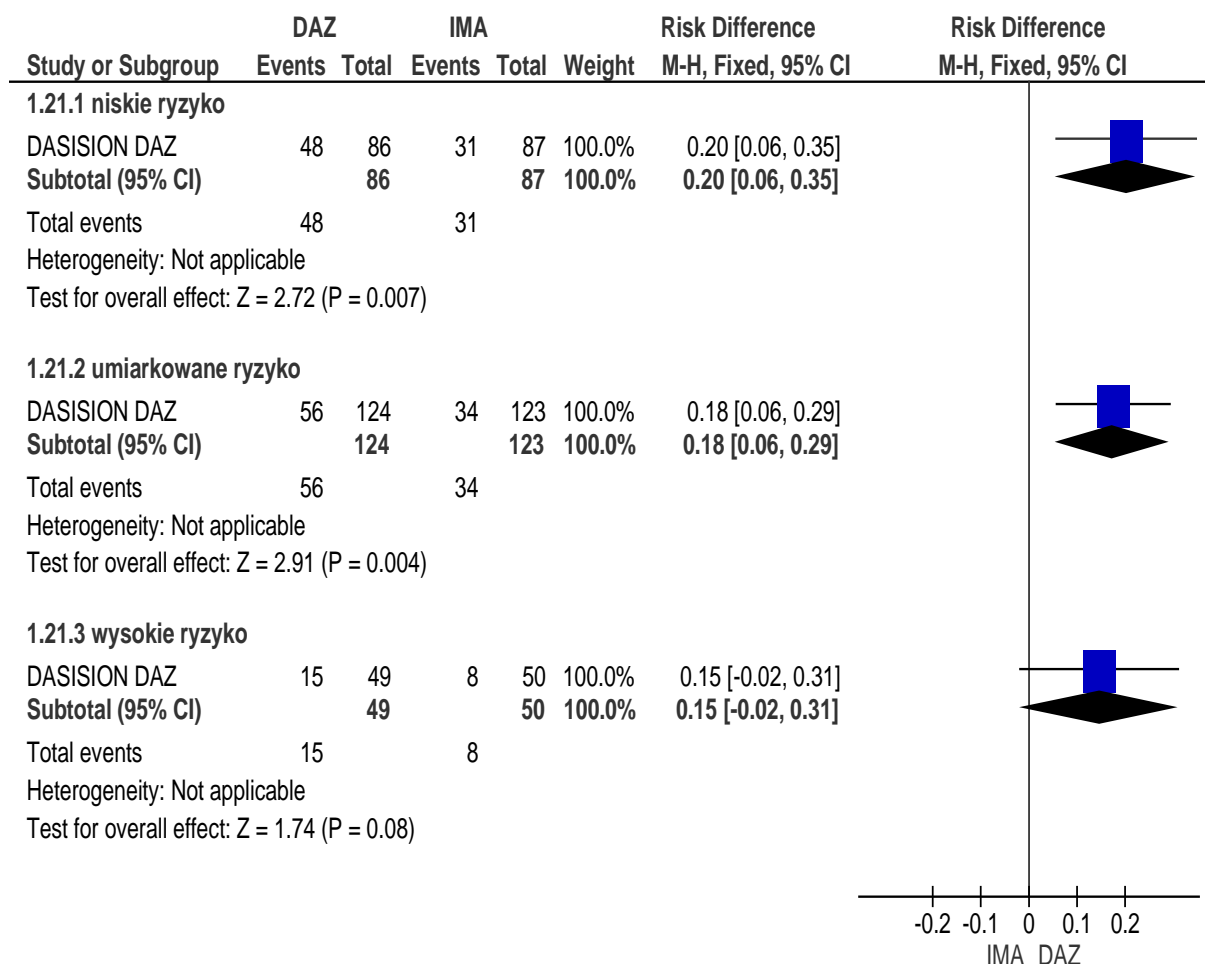
Tab. 28. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Badanie DASISION.

Ryzyko	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
niskie	86/87	1,57 [1,12; 2,20]	0,01	0,20 [0,06; 0,35]	0,007	5 [3; 17]
umiarkowane	124/123	1,63 [1,16; 2,31]	0,005	0,18 [0,06; 0,29]	0,004	6 [4; 17]
wysokie	49/50	1,91 [0,89; 4,10]	ns	0,15 [-0,02; 0,31]	ns	na

Ryc. 20. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby (RR).



Ryc. 21. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby (RD).



5.2 Porównanie bezpośrednio – przedłużona obserwacja

Po 12-miesięcznej fazie właściwej badania DASISION kontynuowano obserwację chorych, przy utrzymaniu pierwotnego podziału chorych do poszczególnych ramion.

Łącznie z fazą przedłużoną, mediana czasu obserwacji chorych w ramieniu dazatynibu wyniosła 26,5 mies. (zakres od 0,03 do 37,0 mies.) a w grupie imatynibu 26,7 mies. (zakres od 0,03 do 38,4 mies.).

Mediana dawki dazatynibu wyniosła 99,5 mg/d a imatynibu - 400 mg/d.

Wyniki dotyczące skuteczności raportowane na podstawie przedłużonej obserwacji przedstawiono poniżej.

W grupie leczonych dazatynibem szybciej niż w grupie leczonych imatynibem nastąpiła całkowita odpowiedź cytogenetyczna (mediana czas do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wyniosła odpowiednio: 3,2 mies. vs 6,0 mies.). Mediana czasu do osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej wyniosła odpowiednio 15 i 36 mies.

Zgony (DAZ vs IMA: 16 vs 14), przeżycie całkowite (DAZ vs IMA: 95,3% vs 95,2%) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (DAZ vs IMA: 93,7% vs 92,1%) było porównywalne w obu analizowanych grupach. Chorzy w grupie leczonych dazatynibem i w grupie leczonych imatynibem mieli porównywalne prawdopodobieństwo progresji choroby.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia w ciągu 24 mies. potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (cCCgR) oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR) było zbliżone w grupie leczonych dazatynibem i imatynibem. Istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągnął większą odpowiedź molekularną (MMoLR) w ramieniu dazatynibu niż w grupie leczonych imatynibem: RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], $p<0,001$; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], $p<0,001$; NNT=6 [95%CI: 4; 12].

Wykresy forest plot przedstawiono w aneksie 12.9, a wyniki oceny skuteczności DAZ vs IMA zebrano w poniższych tabelach.

Tab. 29. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION.

Punkt końcowy	24 mies.		12 mies.
	DAZ, n=259	IMA, n=260	DAZ vs IMA, %
zgony, n (%)	16/258 (6)	14/258 (5)	1,5% vs 0,4%
przeżycie całkowite, n (%) [*]	95,3%	95,2%	97,3% vs 98,8%
przeżycie wolne od progresji choroby, n (%) ^{**}	93,7%	92,1%	95,4% vs 96,9%
progresja choroby, n (%) ^{**}	6 (2,3)	13 (5,0)	1,9% vs 3,5%
potwierdzona całkowita odpowiedź cytogenetyczna, n (%)	208 (80)	193 (74)	76,8% vs 66,2%
całkowita odpowiedź cytogenetyczna, n (%) [#]	223 (86)	213 (82)	83,4% vs 71,5%
-ryzyko niskie	bd	bd	94% vs 76%
-ryzyko umiarkowane	bd	bd	78% vs 72%
-ryzyko wysokie	bd	bd	78% vs 64%
większa odpowiedź molekularna, n (%) ^{##}	165 (64)	120 (46)	52% vs 34%
-ryzyko niskie	63/86 (73)	49/87 (56)	56% vs 36%
-ryzyko umiarkowane	76/124 (61)	62/123 (50)	45% vs 28%
-ryzyko wysokie	28/49 (57)	19/50 (38)	31% vs 16%

* przeżycie uwzględniające kolejne linie leczenia (brak danych dotyczących rozbieżności między raportowymi liczbami zgonów a przeżyciem całkowitym);

** definicja patrz rozdz. 5.1.4;

ryzyko progresji choroby wg Hasforda.

Tab. 30. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION (RR)

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgony	258/258	1,14 [0,57; 2,29]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
progresja choroby	259/260	0,46 [0,18; 1,20]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
cCCgR	259/260	1,08 [0,99; 1,19]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
CCgR	259/260	1,05 [0,97; 1,13]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
MMolR	259/260	1,38 [1,18; 1,62]	<0,001	0,18 [0,09; 0,26]	<0,001	6 [4; 12]

Odsetek chorych z MMolR w podgrupach z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem progresji choroby wg Hasforda był większy w ramieniu DAZ niż IMA, ale prawdopodobieństwo osiągnięcia MMolR było istotne statystycznie w grupie niskiego ryzyka.

Tab. 31. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Przedłużona obserwacja badania DASISION.

Ryzyko	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
niskie	86/87	1,30 [1,04; 1,63]	0,02	0,17 [0,03; 0,31]	0,02	6 [4; 45]
umiarkowane	124/123	1,22 [0,97; 1,52]	ns	0,11 [-0,01; 0,23]	ns	na
wysokie	49/50	1,50 [0,98; 2,31]	0,06	0,19 [-0,002; 0,38]	0,052	na

5.3 Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio dazatynib z nilotynibem, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków metodą Buchera (opis metody zamieszczono w aneksie 12.3). W tym celu wykorzystano badanie DASISION porównujące dazatynib 100 mg/1xd z imatynibem 400 mg/1xd i badanie ENESTnd porównujące nilotynib 300 mg/2xd z imatynibem 400 mg/1xd.

Analizę pośrednią przeprowadzono pomimo różnic w populacjach badań DASISION i ENESTnd, które mogą wpływać na wyniki porównania – główną różnicę pomiędzy badaniami stanowi stopień sprawności chorych, który w badaniu ENESTnd wynosił ≥ 2 , podczas gdy w badaniu DASISION ≤ 2 oraz różnica w odniesieniu do ryzyka progresji choroby (większy odsetek chorych z wysokim ryzykiem progresji w badaniu dla NIL).

Wyniki przedstawiono w postaci parametru względnego RR.

5.3.1 Zgony

Zgony raportowano zarówno w badaniu DASISION, jak i ENESTnd.

Liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych DAZ i NIL w 12-miesięcznym okresie obserwacji (RR=5,33 [95%CI: 0,38; 74,95]) oraz w 24-miesięcznym okresie obserwacji (RR=1,39 [95%CI: 0,46; 4,20]).

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite w 24-miesięcznym okresie obserwacji było porównywalne w obu grupach – wyniosło ponad 95% (DAZ vs IMA: 95,3% vs 95,2% i NIL vs IMA: 97,7% vs 96,3%).

5.3.2 Progresja choroby

Progresję choroby raportowano w obydwu badaniach włączonych do analizy.

Progresję choroby w badaniu ENESTnd definiowano jako progresję do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej albo zgon związany z PBS. W badaniu DASISION zastosowano bardziej szczegółowo zdefiniowane kryteria progresji choroby niż w badaniu ENESTnd: podwojenie liczby leukocytów do więcej niż $20 \times 10^9/l$ przy braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej, utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, wzrost liczby metafaz Ph-pozytywnych do $> 35\%$, progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej albo zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Częstość progresji choroby była zbliżona w grupie leczonych DAZ i NIL (w 12-miesięcznym okresie obserwacji RR=3,06 [95%CI: 0,48; 19,36]) oraz w 24-miesięcznym okresie obserwacji – RR=1,33 [95%CI: 0,3; 5,91].

Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie bez progresji choroby w 24-miesięcznym okresie obserwacji było porównywalne w obu grupach wyniosło ponad 950% (DAZ vs IMA: 93,7% vs 92,1% i NIL vs IMA: 98,0% vs 95,2%).

5.3.3 Całkowita odpowiedź cytogenetyczna

W badaniu ENESTnd i DASISION raportowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12. i 24. mies. leczenia. W obydwu badaniach raportowano również brak odpowiedzi cytogenetycznej (w okresie 12. mies.).^{§§}

Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnięto u mniejszej liczby chorych leczonych DAZ niż NIL w 12. i 6. mies. leczenia^{***} (odpowiednio: RR=0,95 [95%CI: 0,82; 1,09] oraz RR=0,83 [95%CI: 0,68; 1,01]), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

^{§§} W badaniu DASISION oceniano również potwierdzoną całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12., 9. i 3. miesiącu leczenia, ale punktów tych nie raportowano w badaniu ENESTnd.

^{***} CCgR w 6. mies. w badaniu ENESTnd oraz potwierdzona CCgR w 6. mies. w badaniu DASISION.

Brak odpowiedzi cytogenetycznej raportowano u porównywalnej liczby chorych leczonych DAZ i NIL w fazie właściwej badania (RR=19,01 [95%CI: 0,86; 419,01]).

Po 24 miesiącach leczenia odpowiedź cytogenetyczną raportowano u mniejszej liczby chorych leczonych DAZ niż NIL, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (RR=0,93 [95%CI: 0,83; 1,04]).

5.3.3.1 Całkowita odpowiedź cytogenetyczna w zależności od ryzyka progresji choroby

W badaniu DASISION oceniano potwierdzoną całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12. mies. leczenia w grupie wysokiego ryzyka progresji choroby wg Hasforda, a w badaniu ENESTnd CCgR w 12. mies. leczenia w grupie wysokiego ryzyka progresji choroby wg Sokala, co stanowi ograniczenie tego porównania.^{†††}

Prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej u chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby po 12 miesiącach było mniejsze w grupie leczonych DAZ niż NIL, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,79 [95%CI: 0,55; 1,14].

5.3.4 Większa odpowiedź molekularna

W obydwu badaniach włączonych do analizy raportowano odsetek większej odpowiedzi molekularnej w 24. (faza przedłużona) i 12. miesiącu leczenia (faza właściwa).

Odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną był mniejszy w grupie leczonych DAZ niż NIL po 24 mies. obserwacji (RR=0,85 [95%CI: 0,68; 1,05]) i po 12 miesiącach leczenia (RR=0,82 [95%CI: 0,58; 1,16]), ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

5.3.4.1 Większa odpowiedź molekularna w zależności od ryzyka progresji choroby

W badaniu DASISION oceniano większą odpowiedź molekularną w 24. mies. leczenia w grupie wysokiego ryzyka progresji choroby wg Hasforda, a w badaniu ENESTnd MMolR w 24. mies. leczenia w grupie wysokiego ryzyka progresji choroby Sokala, co stanowi ograniczenie tego porównania.

Po 24 miesiącach obserwacji w grupie niskiego ryzyka progresji choroby MMolR raportowano u podobnego odsetka chorych leczonych DAZ i NIL (RR=0,94 [95%CI: 0,69; 1,29]). W grupie umiarkowanego i wysokiego ryzyka wyniki były na korzyść nilotynibu, ale nie były istotne statystycznie (odpowiednio: RR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,004], wynik na granicy istotności statystycznej i RR=0,74 [95%CI: 0,42; 1,29]).

^{†††} W badaniu DASISION oceniano również potwierdzoną całkowitą odpowiedź cytogenetyczną w 12. mies. w grupie niskiego i umiarkowanego ryzyka progresji choroby wg Hasforda.

5.3.5 Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano wyniki oceny skuteczności dla porównania pośredniego DAZ i z NIL.

Wyniki porównania skuteczności pomiędzy DAZ a NIL nie wykazały istotnej statystycznie przewagi którejkolwiek z analizowanych terapii. Odsetek chorych z MMolR w 24. mies w podgrupie chorych z umiarem ryzykiem progresji był na korzyść NIL, ale wynik był na granicy istotności statystycznej.

Tab. 32. Ocena skuteczności: DAZ vs NIL. Porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	DAZ vs NIL RR [95%CI]	Komentarz
zgony w 12 mies.	5,33 [0,38; 74,95]	wynik nieistotny statystycznie
zgony w 24 mies.	1,39 [0,46; 4,20]	wynik nieistotny statystycznie
progresja choroby w 12 mies.	3,06 [0,48; 19,36]	wynik nieistotny statystycznie
progresja choroby w 24 mies.	1,33 [0,30; 5,91]	wynik nieistotny statystycznie
CCgR w 12. mies.	0,95 [0,82; 1,09]	wynik nieistotny statystycznie
-ryzyko wysokie*	0,79 [0,55; 1,14]	wynik nieistotny statystycznie
CCgR w 24. mies.	0,93 [0,83; 1,04]	wynik nieistotny statystycznie
MMolR w 12 mies.	0,82 [0,58; 1,16]	wynik nieistotny statystycznie
MMolR w 24. mies.	0,85 [0,68; 1,05]	wynik nieistotny statystycznie
-ryzyko niskie*	0,94 [0,69; 1,29]	wynik nieistotny statystycznie
-ryzyko umiarkowane*	0,72 [0,51; 1,004]	wynik na korzyść NIL**
-ryzyko wysokie*	0,74 [0,42; 1,29]	wynik nieistotny statystycznie

* ryzyko progresji choroby;

** na granicy istotności statystycznej.

6 Ocena bezpieczeństwa

Dazatynib porównywano bezpośrednio z imatynibem (badanie DASISION) i poprzez porównanie pośrednie z nilotynibem. Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego¹¹ przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zidentyfikowano „bezpośredni komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” na witrynie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).^{12,13} W komunikacie tym firma Bristol-Mayers Squibb w porozumieniu z Europejską Agencją Leków informuje, że w okresie od czerwca 2006 r. do grudnia 2010 r. stwierdzono 51 przypadków nadciśnienia płucnego, w tym 12 przedwłośniczkowego TNP. Przypadki TNP zgłaszano po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci u których zgłaszano występowanie TNP podczas leczenia DAZ, zwykle przyjmowali inne leki lub występowały u nich choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U części pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po wycofaniu leczenia DAZ. W związku z powyższym uaktualniono Charakterystykę Produktu Leczniczego Sprycel® (dazatynib; punkty 4.4 i 4.8).¹¹ Aby zminimalizować ryzyko TNP należy zachować odpowiednie środki ostrożności – zastosować wskazane w komunikacie postępowanie diagnostyczne, a w przypadku wystąpienia duszności i zmęczenia przerwać leczenie DAZ lub zmniejszyć jego dawkę. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia DAZ.

Na witrynie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) odnaleziono raport miesięczny (z lipca 2011 r.) Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).¹⁴ W raporcie tym zaznaczono, że dokonano poprawek w punktach 4.4 i 4.8 w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sprycel® (dazatynib) w odniesieniu do tętniczego nadciśnienia płucnego, którego przypadki raportowane były po wprowadzeniu do obrotu.¹¹ Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia DAZ pacjentów należy poddać ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. U każdego chorego z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne w momencie rozpoczynania leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc.

Na witrynie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków również zidentyfikowano komunikaty dotyczące bezpieczeństwa analizowanej terapii w odniesieniu do występowania tętniczego nadciśnienia płucnego.^{15,16,17,18} Amerykańska Agencja ds. Żywności i Le-

ków rekomenduje ocenę objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia DAZ i w czasie leczenia. W przypadku wystąpienia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza, a w razie potwierdzenia TNP należy na stałe zaprzestać leczenia DAZ.

W niniejszej analizie oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane (ZN) i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia, w tym ZN związane i niezwiązane z lekiem, niepowodzenie leczenia, progresja choroby;
- zaburzenia hematologiczne (cytopenia): neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość;
- zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, w tym: obrzęk powierzchowny, wysięk opłucnowy, inne niż obrzęk powierzchowny i wysięk opłucnowy;
- ZN związane z mięśniami: zapalenie mięśni, ból mięśni, ból mięśniowo-kostny;
- inne niehematologiczne ZN: biegunka, nudności, wymioty, wysypka, ból głowy, zmęczenie;
- pozostałe zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane w badaniu DASISION oceniano u wszystkich leczonych pacjentów (po 258 w obu grupach), a ich ciężkość stopniowano zgodnie z *the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 the National Cancer Institute*. W celu wykrycia wysięku opłucnowego wykonywano zdjęcie rtg klatki piersiowej. W badaniu ENESTnd nie podano źródła oceny ciężkości ZN.

Populacja ITT w ocenie bezpieczeństwa została zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedno podanie leku: w badaniu DASISION obejmowała po 258 chorych w obydwu analizowanych grupach, a w badaniu ENESTnd 836 pacjentów, w tym 279 w grupie NIL 300 mg/2xd i 280 w grupie IMA 400 mg/1xd.

Badanie DASISION w okresie 24 mies. (faza przedłużona) przerwało łącznie 59 (23%) chorych w grupie DAZ i 64 (25%) w grupie IMA ($p=ns$). Badanie ENESTnd przerwało 56 (21%) chorych w grupie NIL i 70 (25%) chorych w grupie IMA w okresie 24 mies. (faza przedłużona; $p=ns$).

W poniższych tabelach zestawiono zdarzenia niepożądane występujące w 12-miesięcznym (faza właściwa) i 24-miesięcznym okresie obserwacji (przedłużony okres obserwacji).

Tab. 33. Zdarzenia powodujące przerwanie leczenia – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem, n (%)	Niepowodzenie leczenia, n (%)	Progresja choroby, n (%)
DASISION						
DAZ 100 mg/1xd	258	16 (6,2)	13 (5,0)	3 (1,2)	6 (2,3)	11 (4,3)
IMA 400 mg/1xd	258	12 (4,7)	11 (4,3)	1 (0,4)	10 (3,9)	14 (5,4)
ENESTnd		*			*, **	*
NIL 300 mg/2xd	282	13 (4,6)	bd	bd	10 (3,5)	2 (0,7)
IMA 400 mg/1xd	283	21 (7,4)	bd	bd	16 (5,7)	10 (3,5)

* wartości z załącznika do badania;

** odpowiedź suboptymalna lub niepowodzenie leczenia.

Tab. 34. Zestawienie zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Biegunka, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)	Wysypka, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Łysienie, n (%)	Świąd, n (%)
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd	258	44 (17)	21 (8)	13 (5)	28 (11)	31 (12)	21 (8)	bd	bd
IMA 400 mg/1xd	258	44 (17)	52 (20)	26 (10)	44 (17)	26 (10)	26 (10)	bd	bd
ENESTnd									
NIL 300 mg/2xd	279	22 (8)	32 (11)	13 (5)	86 (31)	39 (14)	30 (11)	22 (8)	41 (15)
IMA 400 mg/1xd	280	60 (21)	86 (31)	40 (14)	32 (11)	23 (8)	22 (8)	11(4)	15 (5)

Tab. 35. Zestawienie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Biegunka, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)	Wysypka, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Łysienie, n (%)	Świąd, n (%)
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd	258	bd (<1)	0	0	0	0	bd (<1)	bd	bd
IMA 400 mg/1xd	258	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0	bd	bd
ENESTnd									
NIL 300 mg/2xd	279	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (1)	0	0	1 (<1)
IMA 400 mg/1xd	280	3 (1)	0	0	4 (1)	0	1 (<1)	0	0

Tab. 36. Zestawienie zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie c.d. – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Retencja płynów, n (%)	Obrzęk powierzchowny, n (%)	Wysięk opłucnowy, n (%)	Inne*, n (%)	Obrzęk obwodowy, n (%)	Obrzęk powiek, n (%)	Obrzęk oczodołu, n (%)	
DASISION				**					
DAZ 100 mg/1xd	258	49 (19)	23 (9)	26 (10)	13 (5)	bd	bd	bd	
IMA 400 mg/1xd	258	108 (42)	93 (36)	0	21 (8)	bd	bd	bd	
ENESTnd									
NIL 300 mg/2xd	279	bd	bd	bd	bd	14 (5)	2 (1)	1 (<1)	
IMA 400 mg/1xd	280	bd	bd	bd	bd	38 (14)	37 (13)	34 (12)	

* poza obrzękiem powierzchownym i wysiękiem opłucnowym;

** w tym 1. st. (2%), 2. st. (8%); CCgR uzyskało 24 z 26 chorych (92%); 3 pacjentów w DAZ przerwało leczenie z powodu wysięku opłucnowego 2. stopnia.

Tab. 37. Zestawienie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia c.d. – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Retencja pły- nów, n (%)	Obrzęk powierzch- nowy, n (%)	Wysięk opłuc- nowy, n (%)	Inne*, n (%)	Obrzęk obwo- dowy, n (%)	Obrzęk powiek, n (%)	Obrzęk oczo- dołu, n (%)
DASISION								
DAZ 100 mg/1xd	258	3 (1)	0	0	3 (1)	bd	bd	bd
IMA 400 mg/1xd	258	3 (1)	bd (<1)	0	bd (<1)	bd	bd	bd
ENESTnd								
NIL 300 mg/2xd	279	bd	bd	bd	bd	0	0	0
IMA 400 mg/1xd	280	bd	bd	bd	bd	0	1 (<1)	0

* poza obrzękiem powierzchownym i wysiękiem opłucnowym.

Tab. 38. Zestawienie zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie c.d. – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Zapalenie mię- śni, n (%)	Ból mięśni, n (%)	Ból mięśniowo- kostny, n (%)	Przykurcze mię- śniowe, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)
DASISION								
DAZ 100 mg/1xd	258	10 (4)	15 (6)	28 (11)	bd	168 (65)	181 (70)	232 (90)
IMA 400 mg/1xd	258	44 (17)	31 (12)	36 (14)	bd	150 (58)	160 (62)	217 (84)
ENESTnd								
NIL 300 mg/2xd	279	bd	27 (10)	bd	20 (7)	120 (43)	133 (48)	105 (38)
IMA 400 mg/1xd	280	bd	28 (10)	bd	67 (24)	189 (68)	156 (56)	132 (47)

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

Tab. 39. Zestawienie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia c.d. – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Zapalenie mięśni, n (%)	Ból mięśni, n (%)	Ból mięśniowo-kostny, n (%)	Przykurcze mięśniowe, n (%)	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)
DASISION								
DAZ 100 mg/1xd	258	0	0	0	bd	54 (21)	49 (19)	26 (10)
IMA 400 mg/1xd	258	bd (<1)	0	bd (<1)	bd	52 (20)	26 (10)	18 (7)
ENESTnd								
NIL 300 mg/2xd	279	bd	1 (<1)	bd	0	33 (12)	28 (10)	9 (3)
IMA 400 mg/1xd	280	bd	0	bd	2 (1)	56 (20)	24 (9)	14 (5)

Tab. 40. Pozostałe zdarzenia niepożądane – faza właściwa (12 mies.).

Badanie, grupa	N	Krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne, n (%)	Krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne 3. lub 4. stopnia, n (%)	Hipofostatemia 3. lub 4. stopnia, n (%)	Odstęp QTc pomiędzy 450 a 500 msec, n (%)	Odstęp QTc >500 msec, n (%)	Zmiana QTc w odniesieniu do wartości wyjściowej, msec, mediana
DASISION		*				**	
DAZ 100 mg/1xd	258	13 (5)	1 (0,4)	10 (4)	6 (2)	1 (0,4)	3,0
IMA 400 mg/1xd	258	12 (5)	2 (0,8)	54 (21)	9 (4)	1 (0,4)	8,2

W badaniu ENESTnd zmniejszono dawkę leku u średnio 60% pacjentów (mediana czasu trwania przerywania dawkowania z powodu ZN lub nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych wyniosła ok. 20 dni); nie obserwowano zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (w odniesieniu do wartości wyjściowej) podczas trwania badania;

* 3. lub 4. stopnia u 1 pacjenta w DAZ i 2 w IMA;

** w badaniu ENESTnd niestwierdzony u żadnego chorego.

Tabela 41. Wybrane przyczyny przerwania leczenia w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd (24 mies.).

Przyczyna przerwania badania	N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Progresja, n(%)	Niepowodzenie leczenia, n(%)	ZN związane z leczeniem			ZN niezwiązane z leczeniem, n (%)	Zgony, n(%)
					łącznie	niehematologiczne	hematologiczne		
DASISION				*					
DAZ 100 mg/1xd	258	59 (23)	14 (5)	8 (3)	18 (7)	12 (5)	6 (2)	5 (2)	4 (2)
IMA 400 mg/1xd	258	64 (52)	17 (7)	11 (4)	12 (5)	8 (3)	4 (1)	1 (1)	1 (1)
ENESTnd									
NIL 300 mg/2xd	279	56/282 (21)	bd	bd	23 (8)	bd	bd	2 (1)	bd
IMA 400 mg/1xd	280	70/283 (25)	bd	bd	28 (10)	bd	bd	2 (1)	bd

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

Tabela 42. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd.

Badanie, grupa	N	Krwawienia, n (%)	Zaburzenia serca, n (%)	Infekcje, n (%)	Retencja płynów, n (%)	Obrzęk powierzchowny, n (%)
DASISION						
DAZ 100 mg/1xd	258	bd	17 (7)	27 (11)	65 (25)	28 (11)
IMA 400 mg/1xd	258	bd	14 (5)	18 (7)	112 (43)	93 (36)
ENESTnd		poważne krwawienia*				
NIL 300 mg/2xd	279	8 (3)	bd	bd	46 (16)	bd
IMA 400 mg/1xd	280	3 (1)	bd	bd	155 (55)	bd

* z ośrodkowego układu nerwowego lub przewodu pokarmowego.

Tabela 43. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd.

Badanie, grupa	N	Neutropenia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Krwawienia, n (%)	Retencja płynów, n (%)	Obrzęk powierzchniowy, n (%)	Hipofosfatemia, n (%)
DASISION								17 (7)
DAZ 100 mg/1xd	258	61 (24)	50 (19)	29 (11)	2 (1)	4 (2)	0 (0)	64 (25)
IMA 400 mg/1xd	258	53 (21)	29 (11)	20 (8)	3 (1)	2 (1)	1 (1)	
ENESTnd								
NIL 300 mg/2xd	279	33 (12)	29 (10)	10 (4)	bd	bd	bd	bd
IMA 400 mg/1xd	280	59 (21)	24 (9)	14 (5)	bd	bd	bd	bd

Tabela 44. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd c.d.

Badanie, grupa	N	Wysiłek opłucnowy, (%)	Bóle mięśni, n (%)	Nudności, n (%)	Biegunka, n (%)	Wymioty, n (%)	Wysypka, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zmęczenie, n (%)
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd	258	37 (14)	57 (22)	26 (10)	50 (19)	13 (5)	29 (11)	33 (13)	22 (9)
IMA 400 mg/1xd	258	0 (0)	101 (39)	60 (23)	54 (21)	27 (10)	45 (17)	28 (11)	28 (11)
ENESTnd									
		wysięki*							
NIL 300 mg/2xd	279	3 (1)	bd	bd	bd	bd	113 (41)	bd	bd
IMA 400 mg/1xd	280	3 (1)	bd	bd	bd	bd	61 (22)	bd	bd

* w badaniu nie sprecyzowano, jakiego typu są to wysięki.

Tabela 45. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd c.d.

Badanie, grupa	N	Wysięk opłucnowy, (%)	Bóle mięśni, n (%)	Nudności, n (%)	Biegunka, n (%)	Wymioty, n (%)	Wysypka, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zmęczenie, n (%)
DASISION									
DAZ 100 mg/1xd	258	2 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
IMA 400 mg/1xd	258	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
ENESTnd									
NIL 300 mg/2xd	279	bd	bd	bd	bd	bd	2 (<1)	8 (3)	bd
IMA 400 mg/1xd	280	bd	bd	bd	bd	bd	5 (2)	2 (<1)	bd

6.1 Porównanie bezpośrednio – faza właściwa badania

Porównanie bezpośrednio bezpieczeństwa dazatynibu z imatynibem przeprowadzono na podstawie badania DASISION.

6.1.1 Zdarzenia powodujące przerwanie leczenia

W badaniu DASISION raportowano zdarzenia powodujące przerwanie leczenia, w tym ZN związane i niezwiązane z lekiem, niepowodzenie leczenia oraz progresję choroby.

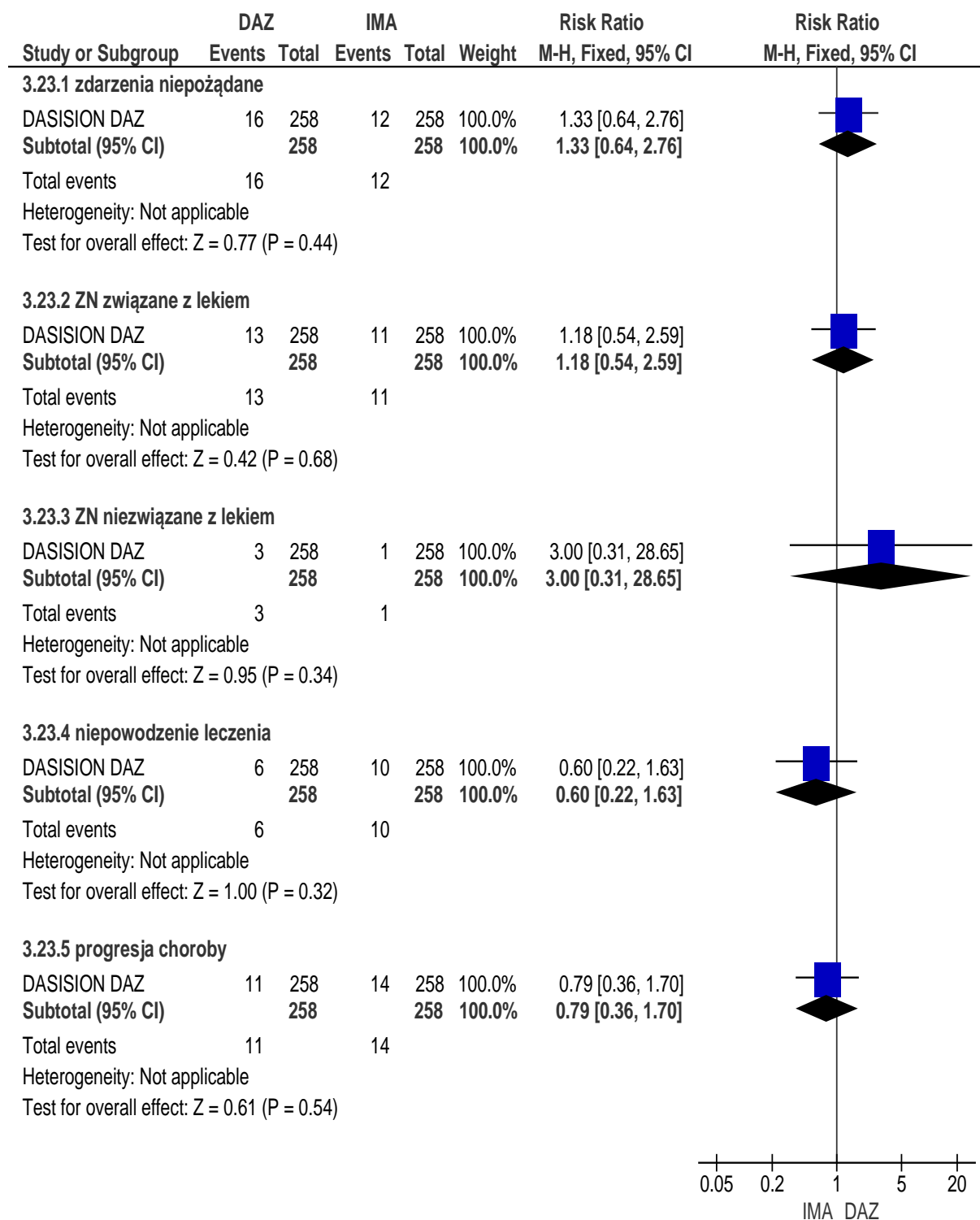
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA w badaniu DASISION: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns, NNH=na (w tym ZN związane z lekiem: RR=1,18 [95%CI: 0,54; 2,59], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na oraz DN niezwiązane z lekiem: RR=3,00 [95%CI: 0,31; 28,65], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns, NNH=na).

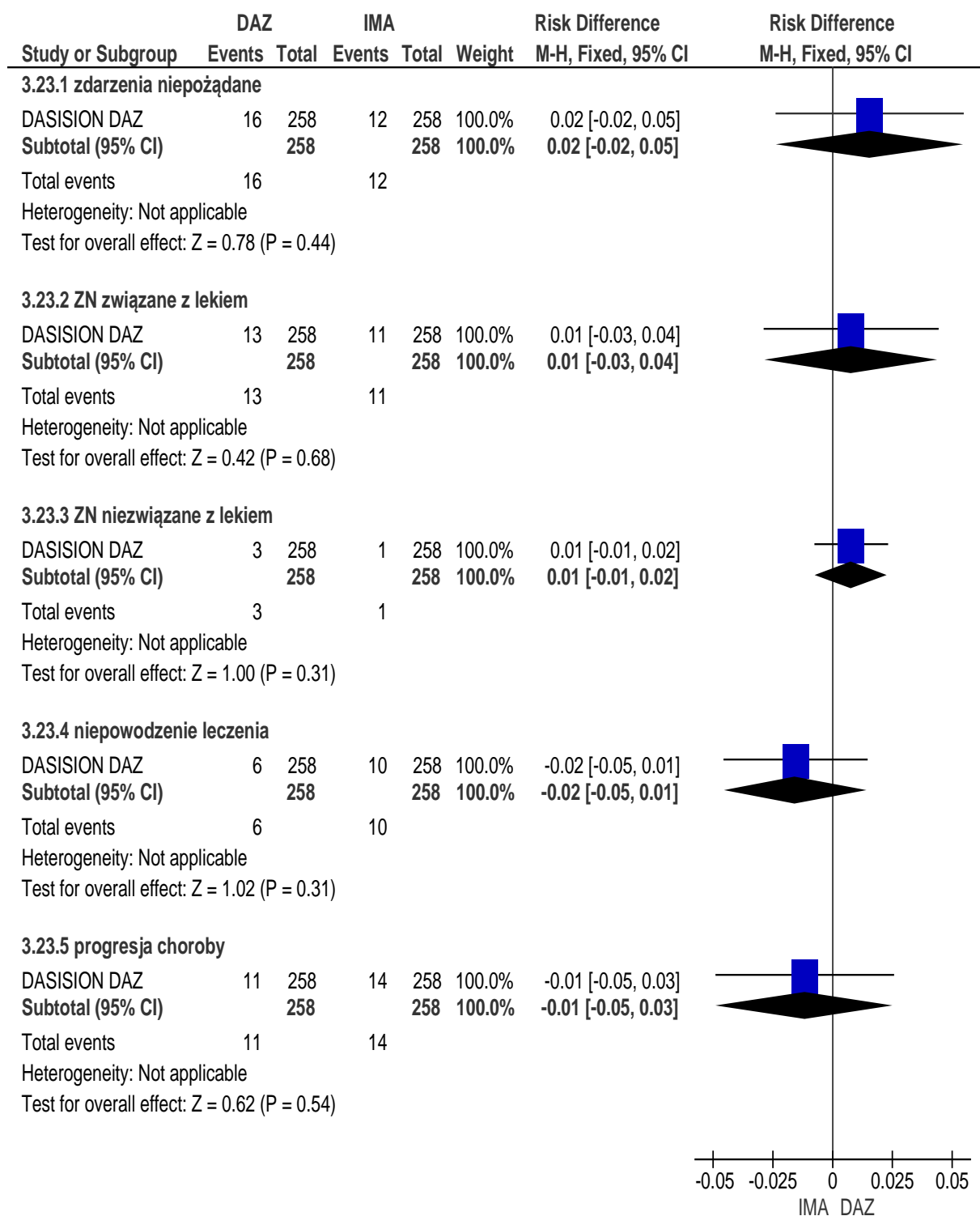
Niepowodzenie leczenia i progresję choroby będące przyczyną przerwania terapii również obserwowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach, odpowiednio: RR=0,60 [95%CI: 0,22; 1,63], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns, NNH=na oraz RR=0,79 [95%CI: 0,36; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns, NNH=na.

Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zdarzenia powodujące przerwanie leczenia. Badanie DASISION.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zdarzenia niepożądane	258/258	1,33 [0,64; 2,76]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
ZN związane z lekiem	258/258	1,18 [0,54; 2,59]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
ZN niezwiązane z lekiem	258/258	3,00 [0,31; 28,65]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
niepowodzenie leczenia	258/258	0,60 [0,22; 1,63]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
progresja choroby	258/258	0,79 [0,36; 1,70]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

Ryc. 22. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. ZN i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 23. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia (RD).


6.1.2 Zaburzenia hematologiczne

W badaniu DASISION raportowano występowanie takich zaburzeń hematologicznych jak: neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość.

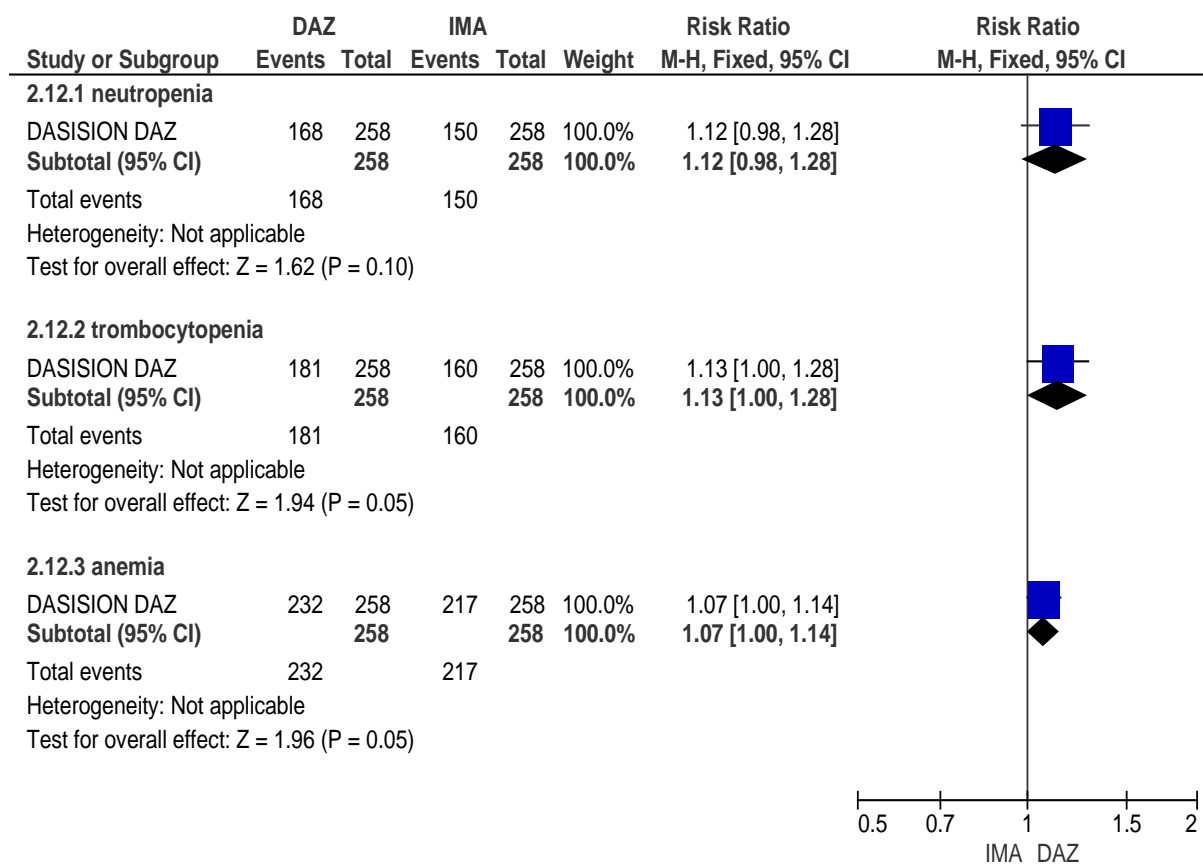
Neutropenia występowała ze zbliżoną częstością w grupach leczonych DAZ i IMA: RR=1,12 [95%CI: 0,98; 1,28], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,01; 0,15], p=ns, NNH=na.

W grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały: trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) – istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD.

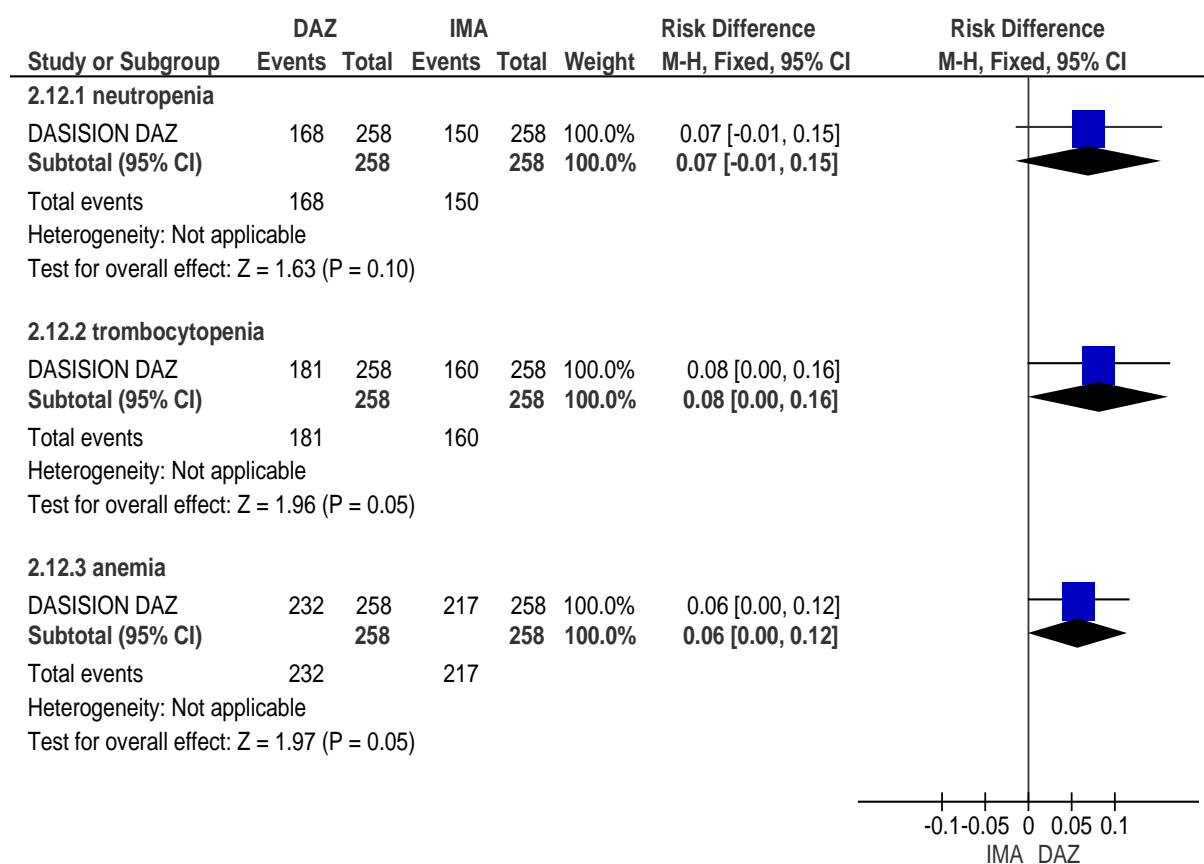
Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne. Badanie DASISION.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neutropenia	258/258	1,12 [0,98; 1,28]	ns	0,07 [-0,01; 0,15]	ns	na
trombocytopenia	258/258	1,13 [0,999; 1,28]	0,052	0,08 [0,0000005; 0,16]	0,049 99	13 [7; 2 097 599]
niedokrwistość	258/258	1,07 [0,9999; 1,14]	0,050 4	0,06 [0,0004; 0,12]	0,049	18 [9; 2 849]

Ryc. 24. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne (RR).



Ryc. 25. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne (RD).



6.1.2.1 Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia

W przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia neutropenię obserwowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i grupie leczonych IMA: RR=1,04 [95%CI: 0,74; 1,46], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns, NNH=na.

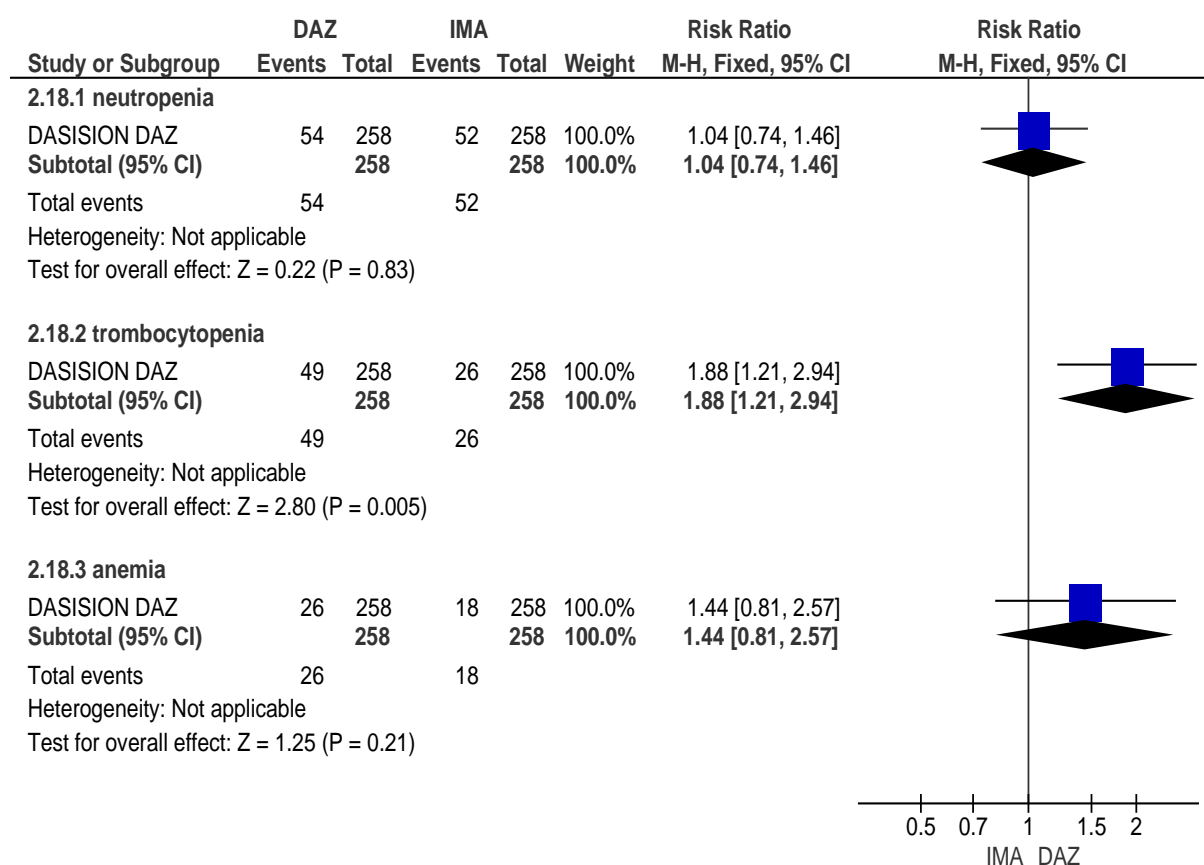
Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35].

Niedokrwistość 3. lub 4. stopnia występowała z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach: RR=1,44 [95%CI: 0,81; 2,57], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,08], p=ns, NNH=na.

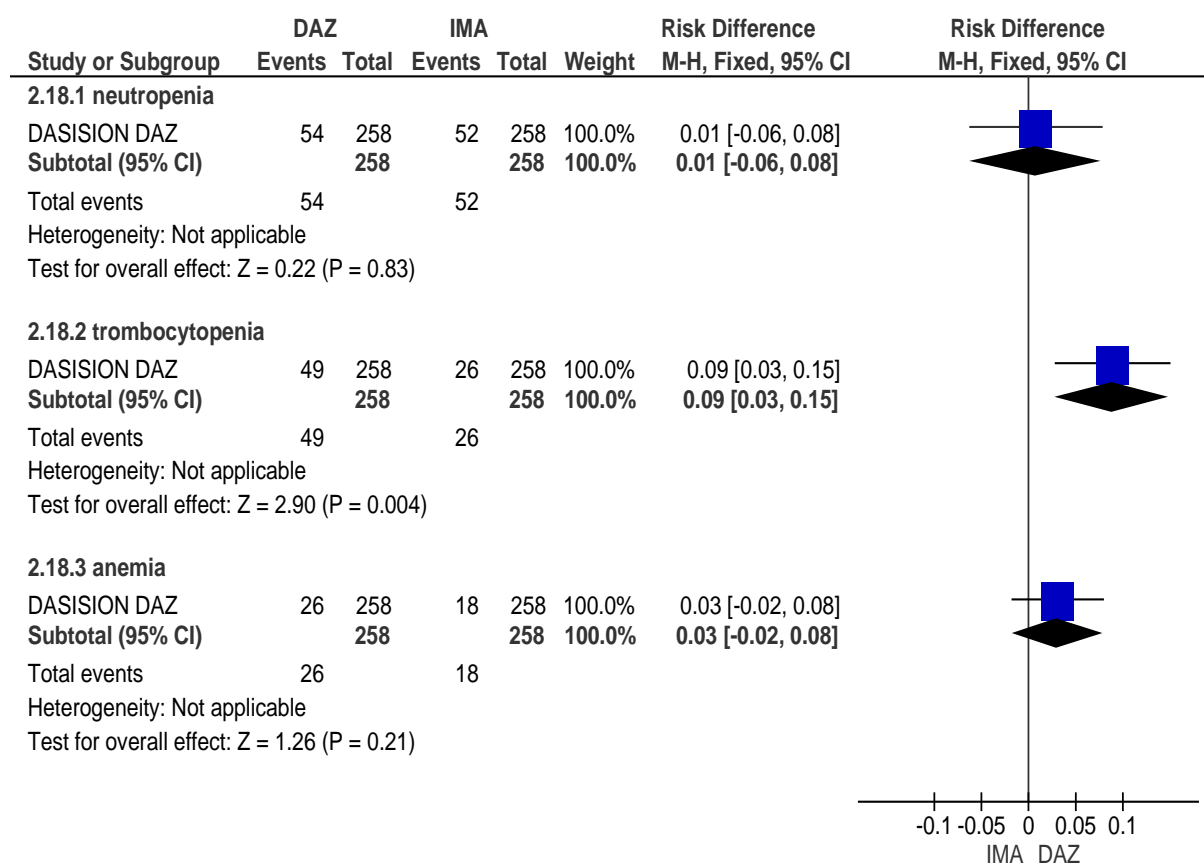
Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia. Badanie DASISION.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neutropenia	258/258	1,04 [0,74; 1,46]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na
trombocytopenia	258/258	1,88 [1,21; 2,94]	0,005	0,09 [0,03; 0,15]	0,004	12 [7; 35]
niedokrwistość	258/258	1,44 [0,81; 2,57]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na

Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RR).



Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RD).



6.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów

W badaniu DASISION raportowano zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, w tym: obrzęk powierzchniowy, wysięk opłucnowy oraz ZN związane z retencją płynów inne niż obrzęk powierzchniowy i wysięk opłucnowy.

Retencję płynów obserwowano z większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ (wynik istotny statystycznie): RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], $p < 0,00001$; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], $p < 0,00001$, NNH=na.

Obrzęk powierzchniowy raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ: RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], $p < 0,00001$; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], $p < 0,00001$, NNH=na, podczas gdy wysięk opłucnowy w stopniu 1. i 2. obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], $p = 0,005$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], $p < 0,00001$, NNH=10 [95%CI: 8; 16].

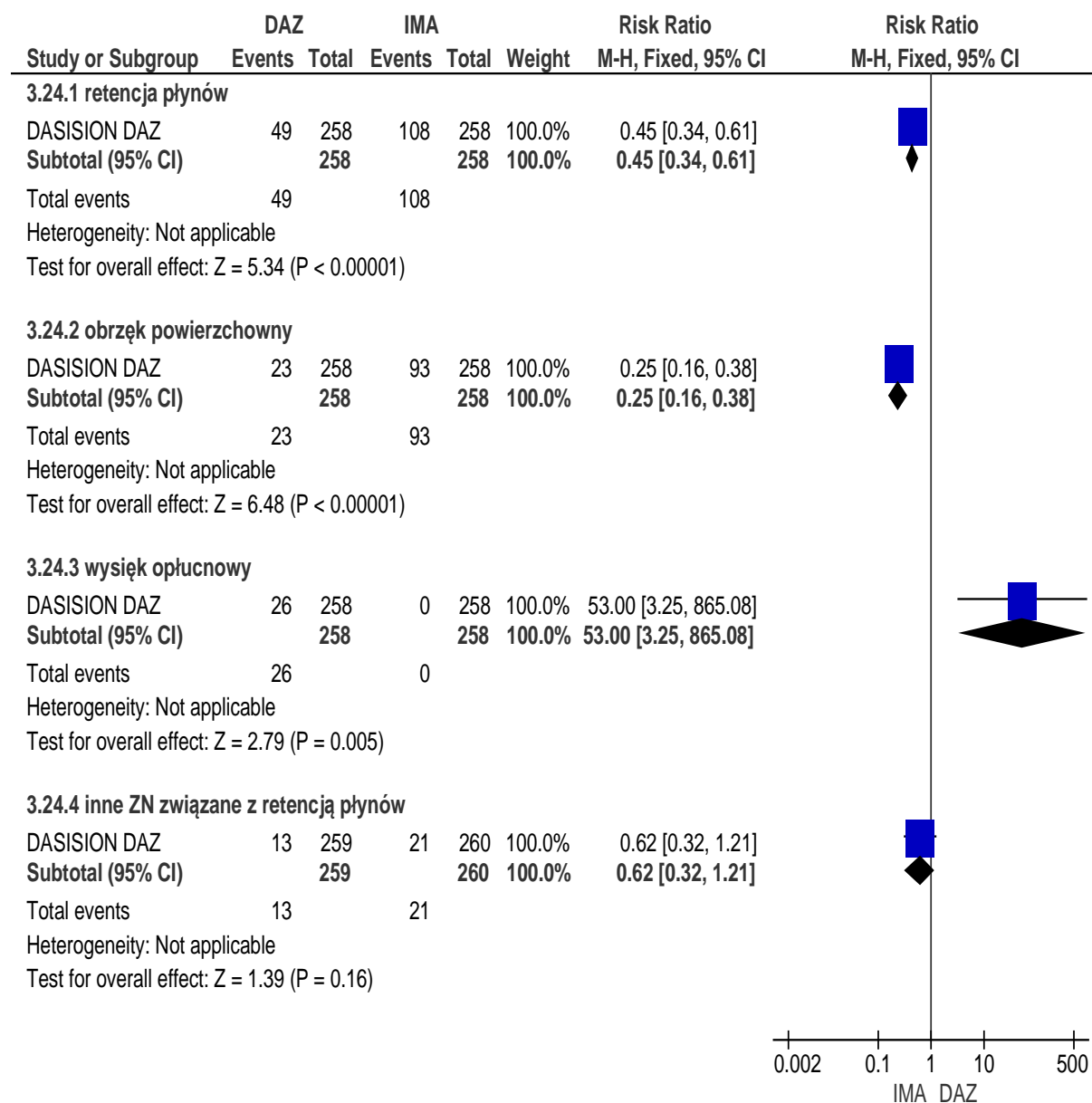
Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, inne niż obrzęk powierzchniowy i wysięk opłucnowy, raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,62 [95%CI: 0,32; 1,21], $p = ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], $p = ns$, NNH=na.

Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. ZN związane z retencją płynów. Badanie DASISION.

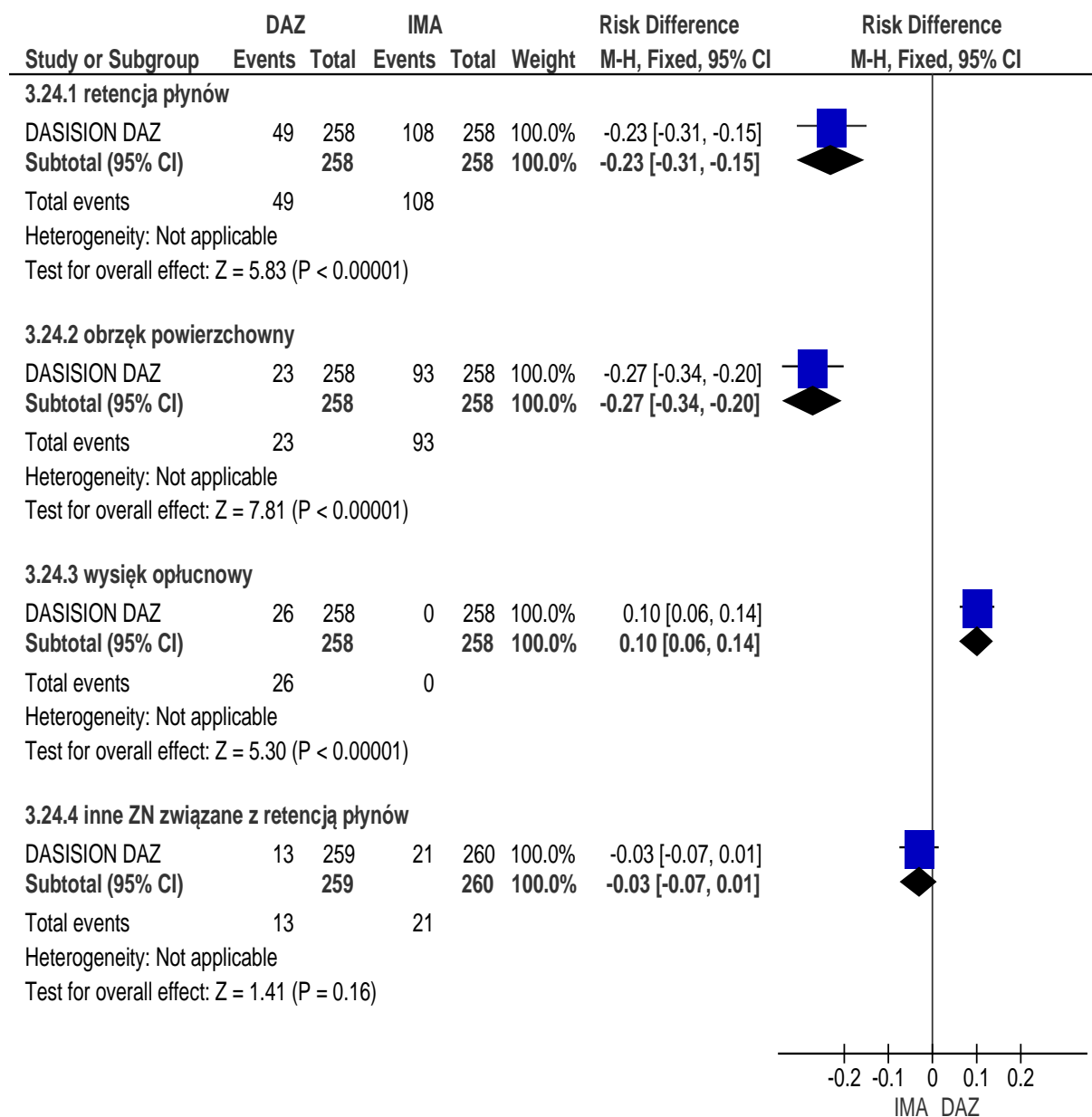
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
retencja płynów	258/258	0,45 [0,34; 0,61]	<0,00001	-0,23 [-0,31; -0,15]	<0,00001	na*
obrzęk powierzch- chowny	258/258	0,25 [0,16; 0,38]	<0,00001	-0,27 [-0,34; -0,20]	<0,00001	na*
wysięk opłucnowy	258/258	53,00 [3,25; 865,08]	0,005	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [8; 16]
inne ZN związane z retencją płynów	258/258	0,62 [0,32; 1,21]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na

* wynik na korzyść DAZ.

Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. ZN związane z retencją płynów (RR).



Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z retencją płynów (RD).



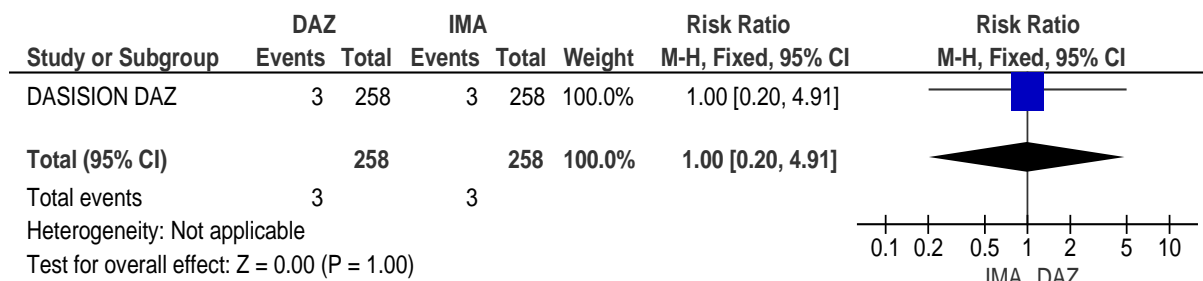
6.1.3.1 Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów 3. lub 4. stopnia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z retencją płynów 3. lub 4. stopnia: retencję płynów obserwowano z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach (RR=1,00 [95%CI: 0,20; 4,91], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns, NNH=na), obrzęk powierzchniowy wystąpił u <1% osób w grupie IMA i u żadnej osoby w grupie DAZ, wysięku opłucnowego nie obserwowano w żadnej grupie, a zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, inne niż obrzęk powierzchniowy i wysięk opłucnowy, raportowano u 1% chorych w grupie leczonych DAZ i u <1% chorych leczonych IMA (wyniki nieistotne statystycznie).

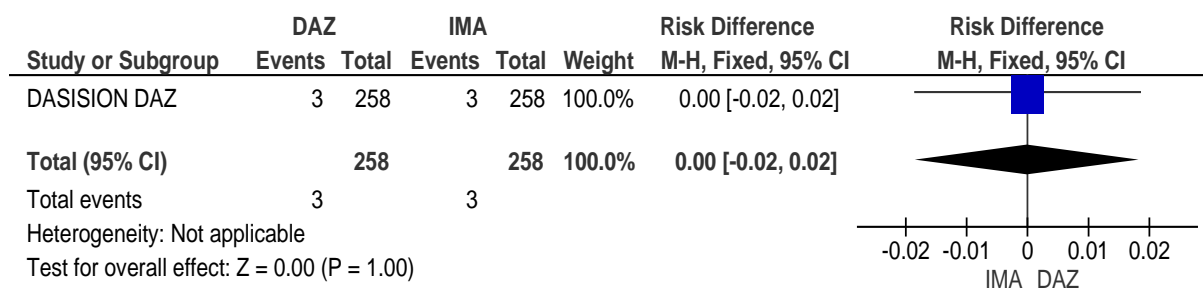
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Retencja płynów 3. lub 4. stopnia.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DASISION	258/258	1,00 [0,20; 4,91]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na

Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Retencja płynów 3. lub 4. stopnia (RR).



Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Retencja płynów 3. lub 4. stopnia (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami

Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami raportowane w badaniu DASISION to: zapalenie mięśni, ból mięśni oraz ból mięśniowo-kostny.

Zapalenie mięśni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=0,23 [95%CI: 0,12; 0,44], p<0,0001; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,08], p<0,00001, NNH=na.

Ból mięśni również obserwowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=0,48 [95%CI: 0,27; 0,87], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNH=na.

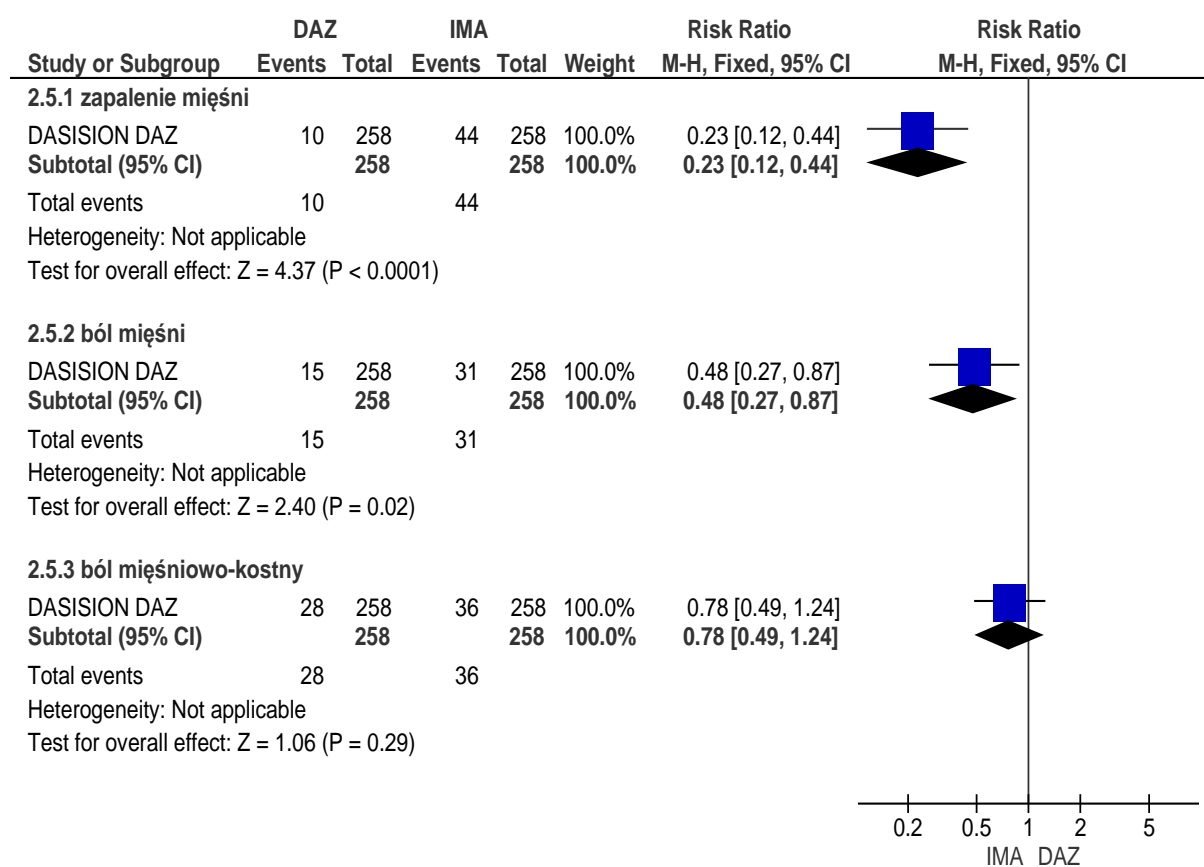
Ból mięśniowo-kostny występował z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,78 [95%CI: 0,49; 1,24], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=ns, NNH=na.

Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z mięśniami. Badanie DASISION.

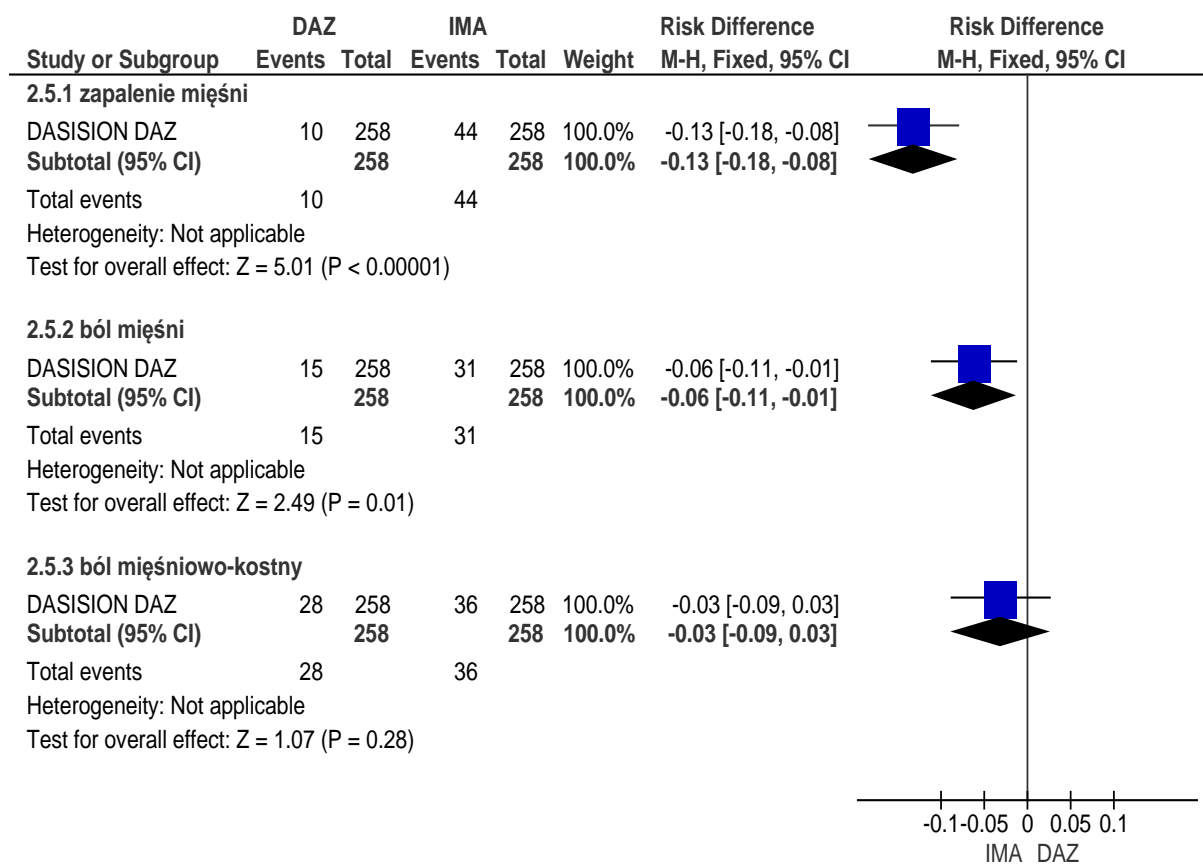
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zapalenie mięśni	258/258	0,23 [0,12; 0,44]	<0,0001	-0,13 [-0,18; -0,08]	<0,00001	na*
ból mięśni	258/258	0,48 [0,27; 0,87]	0,02	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,01	na*
ból mięśniowo-kostny	258/258	0,78 [0,49; 1,24]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na

* wynik na korzyść DAZ.

Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z mięśniami (RR).



Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z mięśniami (RD).



6.1.4.1 Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami 3. lub 4. stopnia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami 3. lub 4. stopnia raportowano brak bólu mięśni w obydwu analizowanych grupach, a zapalenie mięśni i ból mięśniowo-stawowy obserwowano u <1% osób w grupie leczonych IMA i u żadnej osoby w grupie leczonych DAZ (wyniki nieistotne statystycznie).

6.1.5 Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Do innych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu DASISION należą: biegunka, nudności, wymioty, wysypka, ból głowy, zmęczenie.

Nudności i wymioty występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ, odpowiednio: RR=0,40 [95%CI: 0,25; 0,65], p=0,0002; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001, NNH=na oraz RR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; -0,005], p=0,03, NNH=na.

Wysypkę również raportowano istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych IMA niż u chorych leczonych DAZ: RR=0,64 [95%CI: 0,41; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p=0,04, NNH=na.

Biegunka występowała z porównywalną częstością u chorych leczonych DAZ i IMA: RR=1,00 [95%CI: 0,68; 1,46], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns, NNH=na.

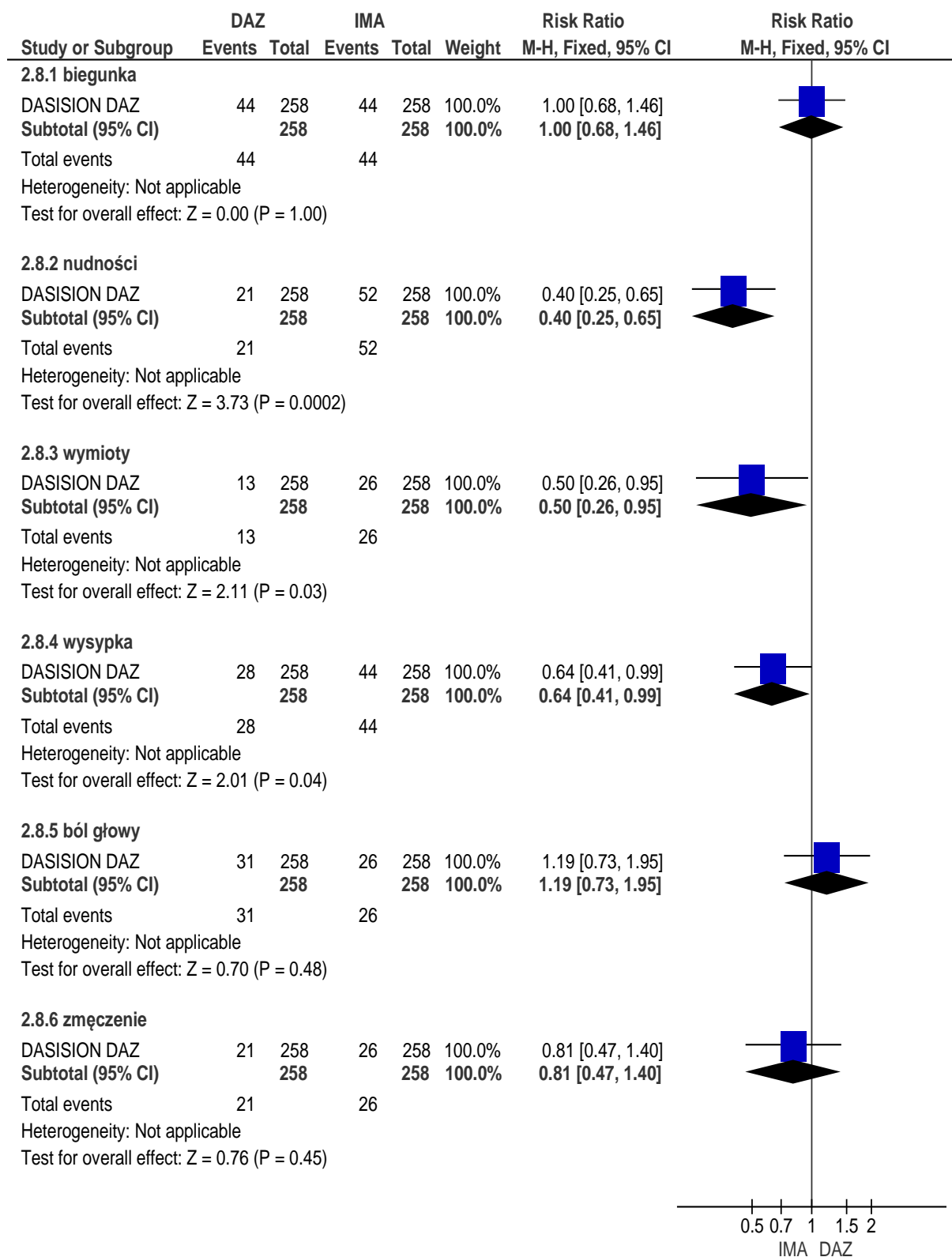
Z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach obserwowano również ból głowy: RR=1,19 [95%CI: 0,73; 1,95], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns, NNH=na i zmęczenie: RR=0,81 [95%CI: 0,47; 1,40], p= ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p= ns, NNH=na.

Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Inne niehematologiczne DN. Badanie DASISION.

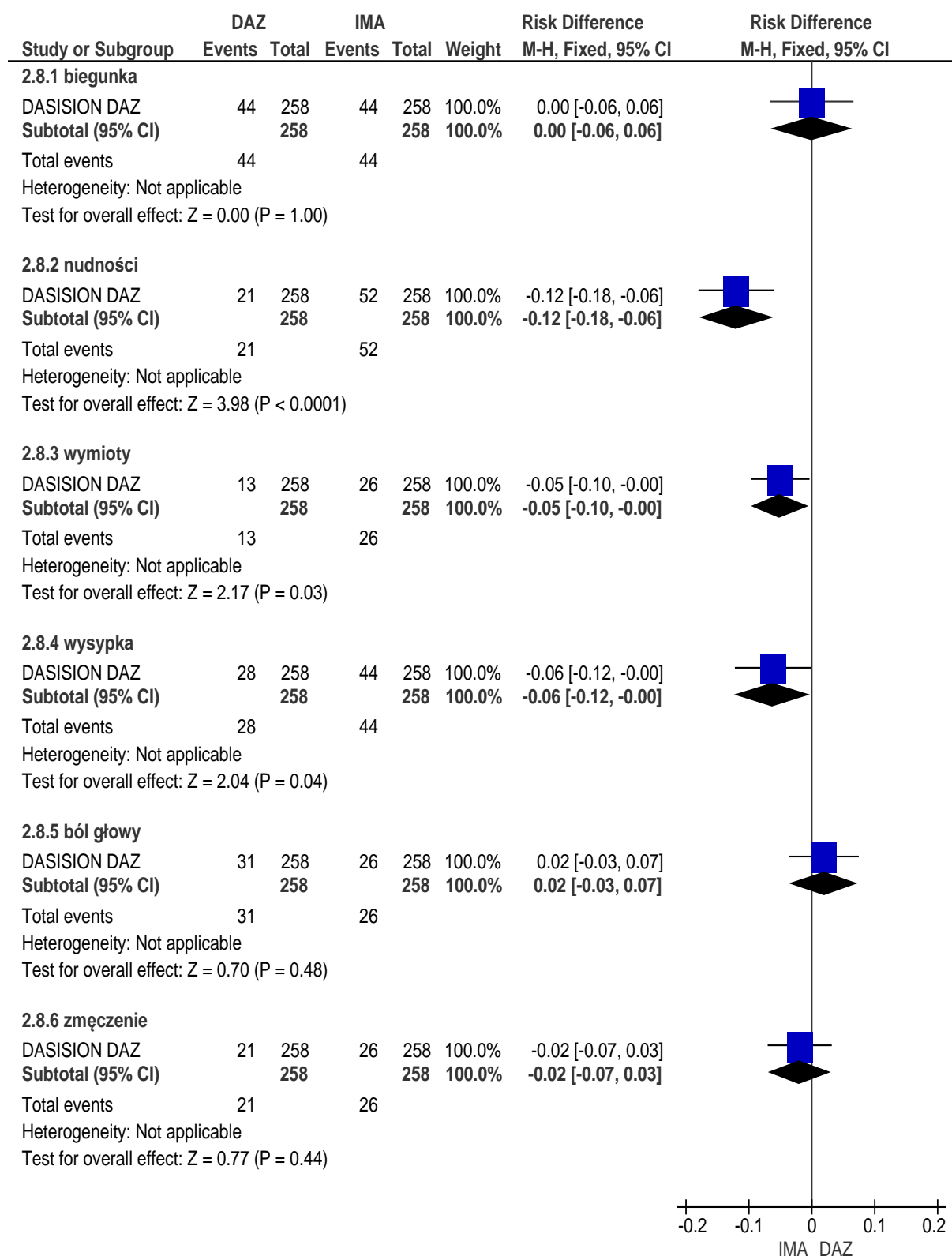
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
biegunka	258/258	1,00 [0,68; 1,46]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns	na
nudności	258/258	0,40 [0,25; 0,65]	0,0002	-0,12 [-0,18; -0,06]	<0,0001	na*
wymioty	258/258	0,50 [0,26; 0,95]	0,03	-0,05 [-0,10; -0,005]	0,03	na*
wysypka	258/258	0,64 [0,41; 0,99]	0,04	-0,06 [-0,12; -0,002]	0,04	na*
ból głowy	258/258	1,19 [0,73; 1,95]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
zmęczenie	258/258	0,81 [0,47; 1,40]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

* wynik na korzyść DAZ.

Ryc. 34. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Inne niehematologiczne DN (RR).



Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Inne niehematologiczne DN (RD).



6.1.5.1 Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia

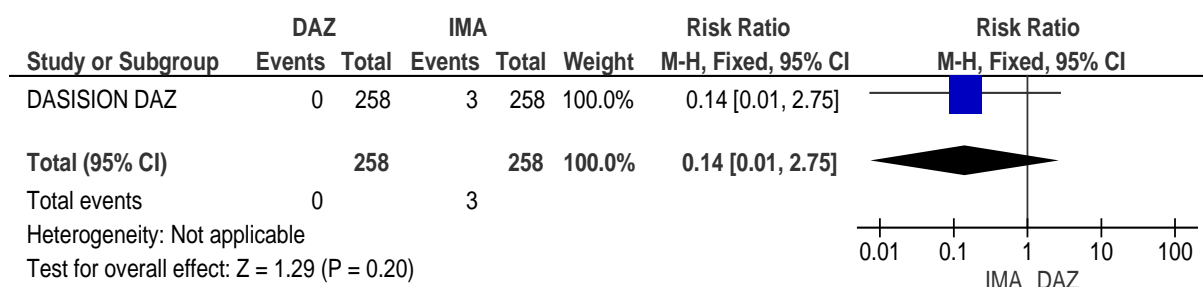
W przypadku innych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia raportowano brak nudności, wymiotów i bólów głowy u pacjentów leczonych DAZ i IMA. Biegunka występowała u <1% chorych leczonych DAZ i u 3 osób (1%) leczonych IMA. Zmęczenie raportowano również u <1% pacjentów w grupie leczonych DAZ, a w grupie IMA nie raportowano u żadnego z pacjentów (wyniki nieistotne statystycznie).

Wysypkę raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,75], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,003], p=ns, NNH=na.

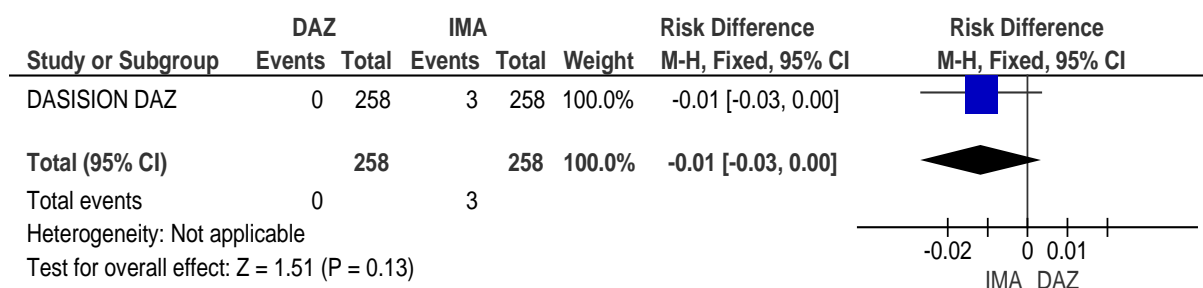
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Wysypka 3. lub 4. stopnia.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DASISION	258/258	0,14 [0,01; 2,75]	ns	-0,01 [-0,03; 0,003]	ns	na

Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Wysypka 3. lub 4. stopnia (RR).



Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Wysypka 3. lub 4. stopnia (RD).



6.1.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Do pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu DASISION należą: krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne, krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne 3. lub 4. stopnia, hipofostatemia 3. lub 4. stopnia, odstęp QTc pomiędzy 450 a 500 msec oraz odstęp QTc >500 msec.

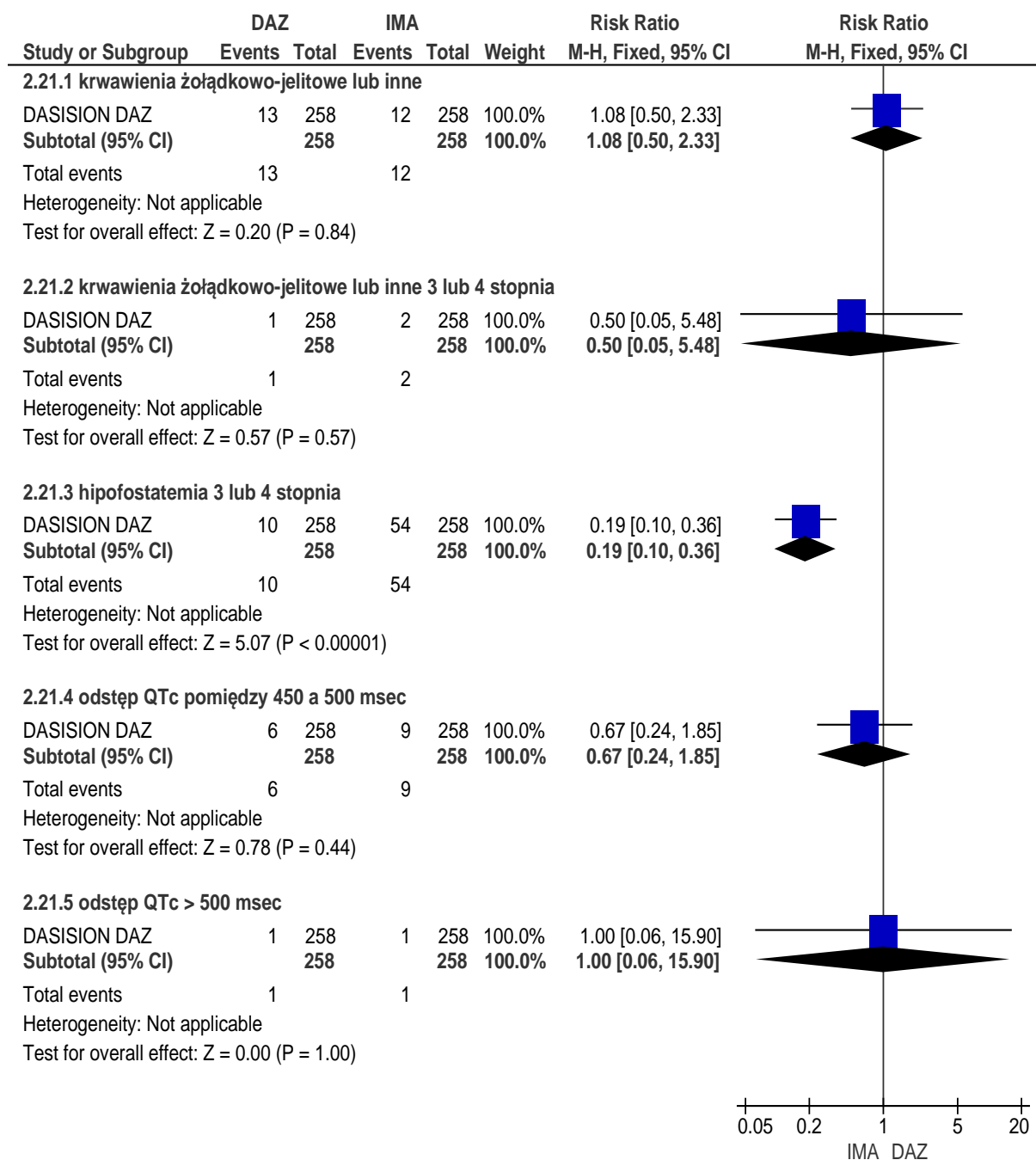
Występowały one z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach, z wyjątkiem hipofosfatemii 3. lub 4. stopnia, którą obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej IMA niż DAZ: RR=0,19 [95%CI: 0,10; 0,36], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,12], p<0,00001, NNH=na.

Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Pozostałe zdarzenia niepożądane. Badanie DASISION.

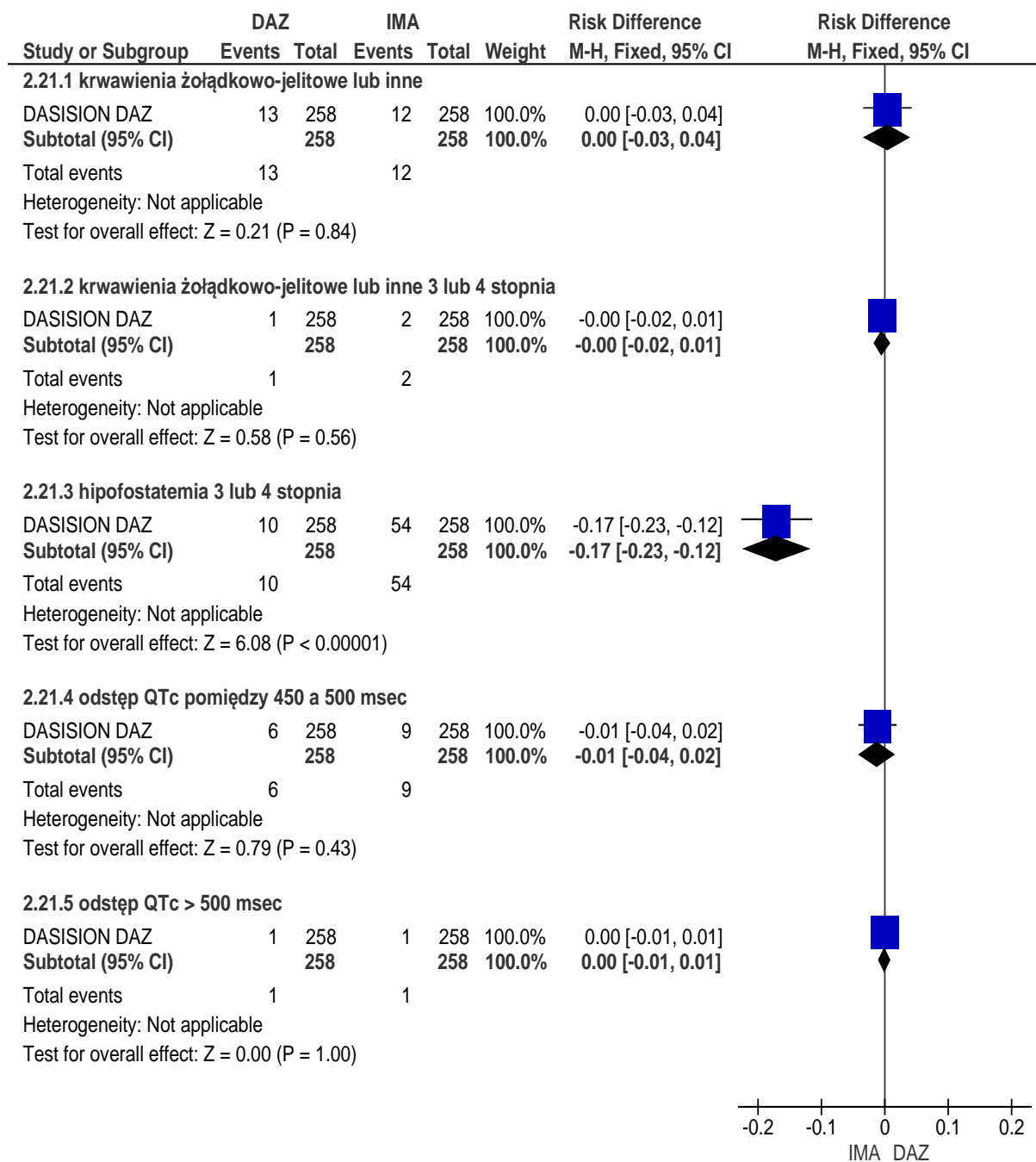
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne	258/258	1,08 [0,50; 2,33]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
krwawienia żołądkowo-jelitowe lub inne 3. lub 4. stopnia	258/258	0,50 [0,05; 5,48]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
hipofosfatemia 3. lub 4. stopnia	258/258	0,19 [0,10; 0,36]	<0,0001	-0,17 [-0,23; -0,12]	<0,0001	na*
odstęp QTc pomiędzy 450 a 500 msec	258/258	0,67 [0,24; 1,85]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
odstęp QTc > 500 msec	258/258	1,00 [0,06; 15,90]	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

* wynik na korzyść DAZ.

Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).



6.2 Porównanie bezpośrednio – przedłużona obserwacja

W co najmniej 24-miesięcznym okresie badanie kontynuowało 199 chorych w grupie leczonych dazatynibem (77%) i 194 chorych w grupie leczonych imatynibem (75%).

Przyczyny przerwania badania zestawiono w poniższej tabeli. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w kontekście przyczyn przerwania badania.

Tabela 55. Wybrane przyczyny przerwania leczenia w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION.

Przyczyna przerwania leczenia	Dazatynib, n=258	Imatynib, n=258	RR [95%CI], p
łącznie, n (%)	59 (23)	64 (25)	0,92 [0,68; 1,26], p=ns
progresja, n(%)	14 (5)	17 (7)	0,82 [0,41; 1,64], p=ns
niepowodzenie leczenia*, n(%)	8 (3)	11 (4)	0,73 [0,30; 1,78], p=ns
ZN związane z leczeniem	18 (7)	12 (5)	1,50 [0,74; 3,05], p=ns
- niehematologiczne	12 (5)	8 (3)	1,50 [0,62; 3,61], p=ns
-hematologiczne	6 (2)	4 (1)	1,50 [0,43; 5,25], p=ns
ZN niezwiązane z leczeniem, n (%)	5 (2)	1 (1)	5,00 [0,59; 42,50], p=ns
zgon, n(%)	4 (2)	1 (1)	4,00 [0,45; 35,54], p=ns

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

W trakcie przedłużonej obserwacji raportowano 16 zgonów w grupie leczonych dazatynibem (7 w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki; 9 po co najmniej 30 dniach od podania ostatniej dawki) i 14 w grupie leczonych imatynibem (odpowiednio: 4 i 10). Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby – 8 zgonów w grupie leczonych dazatynibem i 10 w grupie leczonych imatynibem. Z powodu infekcji zmarło 5 chorych w ramieniu dazatynibu i 1 chory w ramieniu imatynibu – za związane z postępowaniem terapeutycznym uznano 2 zgony w ramieniu dazatynibu. Zgony z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego raportowano odpowiednio u: 2 chorych i 1 chorego.

Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION.

Zdarzenie niepożądane	Dazatynib, n=258		Imatynib, n=258	
	Łącznie	3/4 stopień	Łącznie	3/4 stopień
neutropenia, n (%)	bd	61 (24)	bd	53 (21)
trombocytopenia, n (%)	bd	50 (19)	bd	29 (11)
niedokrwistość, n (%)	bd	29 (11)	bd	20 (8)
krwawienia, n (%)	bd	2 (1)	bd	3 (1)
zaburzenia serca, n (%)	17 (7)	bd	14 (5)	bd
infekcje, n (%)	27 (11)	bd	18 (7)	bd

Zdarzenie niepożądane	Dazatynib, n=258		Imatynib, n=258	
	Łącznie	3/4 stopień	Łącznie	3/4 stopień
retencja płynów, n (%)	65 (25)	4 (2)	112 (43)	2 (1)
obrzęk powierzchowny, n (%)	28 (11)	0	93 (36)	1 (1)
wysięk opłucnowy, (%)	37 (14)	2 (1)	0	0
bóle mięśni, n (%)	57 (22)	0	101 (39)	0
nudności, n (%)	26 (10)	0	60 (23)	0
biegunka, n (%)	50 (19)	1 (1)	54 (21)	3 (1)
wymioty, n (%)	13 (5)	0	27 (10)	0
wysypka, n (%)	29 (11)	0	45 (17)	3 (1)
ból głowy, n (%)	33 (13)	0	28 (11)	0
zmęczenie, n (%)	22 (9)	1 (1)	28 (11)	0
hipofosfatemia, n (%)	bd	17 (7)	bd	64 (25)

Poniżej analizowano zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w jednej z grup. Ciężkie niehematologiczne zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie u pojedynczych chorych. Wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 12.9.

W grupie leczonych dazatynibem w trakcie 24-miesięcznej obserwacji istotnie statystycznie częściej raportowano trombocytopenię 3. i 4. stopnia oraz wysięk opłucnowy niż w ramieniu imatynibu (podobnie jak w trakcie fazy właściwej badania). Leczenie imatynibem istotnie częściej powodowało: hipofosfatemię 3. i 4. stopnia, retencję płynów, obrzęk powierzchowny, bóle mięśni, nudności, wymioty oraz wysypkę.

Tabela 57. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$.

Zdarzenie niepożądane	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neutropenia*	258/258	1,15 [0,83; 1,59]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
trombocytopenia*	258/258	1,72 [1,13; 2,63]	0,01	0,08 [0,02; 0,14]	0,01	13 [7; 51]
niedokrwistość*	258/258	1,45 [0,84; 2,50]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
zaburzenia serca	258/258	1,21 [0,61; 2,41]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
infekcje	258/258	1,50 [0,85; 2,65]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
retencja płynów	258/258	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001	-0,18 [-0,26; -0,10]	<0,001	na**
obrzęk powierzchowny	258/258	0,30 [0,20; 0,44]	<0,001	-0,25 [-0,32; -0,18]	<0,001	na**

Zdarzenie niepożądane	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
wysięk opłucnowy	258/258	75,0 [4,63; 1214,9]	0,002	0,14 [0,10; 0,19]	<0,001	7 [6; 10]
bóle mięśni	258/258	0,56 [0,43; 0,74]	<0,001	-0,17 [-0,25; -0,09]	<0,001	na**
nudności	258/258	0,43 [0,28; 0,66]	<0,001	-0,13 [-0,20; -0,07]	<0,001	na**
biegunka	258/258	0,93 [0,66; 1,31]	ns	-0,02 [-0,08; 0,05]	ns	na
wymioty	258/258	0,48 [0,25; 0,91]	0,02	-0,05 [-0,10; -0,01]	0,02	na**
wysypka	258/258	0,64 [0,42; 0,99]	0,047	-0,06 [-0,12; -0,002]	0,04	na**
ból głowy	258/258	1,18 [0,73; 1,89]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
zmęczenie	258/258	0,79 [0,46; 1,34]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
hipofosfatemia*	258/258	0,27 [0,16; 0,44]	<0,00001	-0,18 [-0,24; -0,12]	<0,00001	na**

* zdarzenie niepożądane stopnia 3. i 4;

** wynik na korzyść dazatynibu.

6.3 Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio dazatynib z nilotynibem, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków metodą Buchera (opis metody zamieszczono w aneksie 12.3). W tym celu wykorzystano badanie DASISION porównujące dazatynib 100 mg/1xd z imatynibem 400 mg/1xd i badanie ENESTnd porównujące nilotynib 300 mg/2xd z imatynibem 400 mg/1xd.

Zdecydowano się na porównanie pośrednie pomimo różnic w populacjach z badań DASISION i ENESTnd, które mogą wpływać na wyniki porównania – główną różnicę pomiędzy badaniami stanowi stopień sprawności chorych, który w badaniu ENESTnd wynosił ≥ 2 , podczas gdy w badaniu DASISION wynosił ≤ 2 .

Wyniki przedstawiono w postaci parametru względnego RR.

6.3.1 Zdarzenia niepożądane i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia

W badaniu DASISION i ENESTnd w fazie właściwej (12 mies.) raportowano zdarzenia niepożądane i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia, w tym niepowodzenie leczenia oraz progresję choroby.^{###} W fazie przedłużonej obydwu badań wśród przyczyn przerwania leczenia raportowano: ZN związane z leczeniem i niezwiązane z leczeniem.

^{###} W badaniu DASISION oceniano również ZN związane i niezwiązane z lekiem oraz działania toksyczne leku jako przyczyny przerwania terapii.

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w fazie właściwej obydwu badań raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i grupie leczonych NIL: RR=2,15 [95% CI: 0,80; 5,78].

Niepowodzenie leczenia było przyczyną przerwania leczenia u porównywalnej liczby chorych leczonych DAZ i NIL w okresie 12 mies.: RR=0,96 [95% CI: 0,27; 3,38].

Progresja choroby doprowadziła do przerwania leczenia u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych DAZ i NIL w fazie właściwej badania: RR=3,91 [95% CI: 0,72; 21,31].

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w okresie 24 miesięcy raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i grupie leczonych NIL (RR=1,83 [95% CI: 0,76; 4,42]), podczas gdy ZN niezwiązane z leczeniem, raportowane u pojedynczych chorych, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL: RR=71,43 [95% CI: 5,68; 897,74]. ZN, związane i niezwiązane z leczeniem łącznie, powodujące przerwanie leczenia w okresie 24 miesięcy raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DAZ i NIL: RR=2,11 [95% CI: 0,92; 4,80].

6.3.2 Zaburzenia hematologiczne

W obydwu badaniach raportowano występowanie neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości we wszystkich stopniach ciężkości łącznie w fazie właściwej obydwu badań (12 mies.).

Wymienione zaburzenia hematologiczne (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL (odpowiednio – neutropenia: RR=1,76 [95% CI: 1,43; 2,17]; trombocytopenia: RR=1,32 [95% CI: 1,08; 1,62]; niedokrwistość: RR=1,34 [95% CI: 1,09; 1,65]).

6.3.2.1 Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia

W obydwu badaniach raportowano występowanie: neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości 3. lub 4. stopnia w 12- i 24-miesięcznym okresie obserwacji.

W przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL w okresie 12 miesięcy oraz w okresie 24 miesięcy, odpowiednio: RR=1,76 [95% CI: 1,04; 2,96] oraz RR=2,05 [95% CI: 1,24; 3,41].

Trombocytopenia i niedokrwistość 3. i 4. stopnia występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych DAZ i NIL w fazie właściwej badania (odpowiednio – trombocytopenia: RR=1,61 [95% CI: 0,81; 3,19]; niedokrwistość: RR=2,24 [95% CI: 0,82; 6,10]).

Również w okresie 24 miesięcy trombocytopenia i niedokrwistość 3. i 4. stopnia występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych DAZ i u chorych leczonych NIL

(odpowiednio – trombocytopenia: RR=1,42 [95% CI: 0,73; 2,77]; niedokrwistość: RR=2,01 [95% CI: 0,76; 5,3]).

6.3.3 Zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów

W obydwu badaniach raportowano występowanie retencji płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) w okresie 24 mies.^{§§§} Retencja płynów w okresie 24 mies. występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL: RR=1,93 [95%CI: 1,30; 2,86].

6.3.4 Zdarzenia niepożądane związane z mięśniami

Do zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami raportowanych w okresie 12 mies. w obydwu badaniach należał ból mięśni, który obserwowano z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i NIL (RR=0,50 [95% CI: 0,23; 1,09]).****

Ból mięśni 3. lub 4. stopnia raportowano jedynie w grupie chorych leczonych NIL (u 1 chorego). Z powodu braku raportowania go w pozostałych grupach (DAZ i IMA w badaniu DASISION oraz IMA w badaniu ENESTnd) pominięto ten punkt końcowy w porównaniu pośrednim.†††

6.3.5 Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w obydwu badaniach obserwowano występowanie w fazie właściwej (okres 12 mies.): biegunki, nudności, wymiotów, wysypki, bólu głowy oraz zmęczenia.###

Z porównywalną częstością obserwowano ból głowy u pacjentów leczonych DAZ i NIL (RR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,40]) w okresie 12 mies.

Ze zbliżoną częstością wśród chorych leczonych DAZ i NIL występowały nudności (RR=1,08 [95%CI: 0,59; 1,98]) i wymioty (RR=1,53 [95%CI: 0,63; 3,70]) w okresie 12 mies.

§§§ Przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla pozostałych ZN związanych z retencją płynów jest ograniczone, ponieważ w badaniu DASISION raportowano występowanie obrzęku powierzchownego, wysięku opłucnowego (w okresie 12 i 24 mies.; oraz ZN związanych z retencją płynu innych niż wymienione – w okresie 12 mies.), a w badaniu ENESTnd raportowano występowanie: obrzęku obwodowego, obrzęku powiek i obrzęku oczodołu (zdarzenia niepożądane w fazie właściwej badania) oraz ogólnie wysięków (w okresie 12 i 24 mies.; w badaniu ENESTnd nie sprecyzowano jakiego typu są to wysięki).

**** W badaniu DASISION raportowano również występowanie zapalenia mięśni i bólu mięśniowo-kostnego, a w badaniu ENESTnd – występowanie przykurczy mięśniowych.

††† W badaniu DASISION raportowano również występowanie zapalenia mięśni i bólu mięśniowo-kostnego 3. lub 4. stopnia, a w badaniu ENESTnd występowanie przykurczy mięśniowych 3. lub 4. stopnia.

W badaniu ENESTnd raportowano również występowanie łysienia i świądu, w tym 3. lub 4. stopnia.

Zmęczenie występowało ze zbliżoną częstością u chorych leczonych DAZ i NIL (RR=0,59 [95%CI: 0,28; 1,26]) w okresie 12 mies.

Biegunka występowała istotnie statystycznie częściej wśród chorych leczonych DAZ niż NIL (RR=2,72 [95%CI: 1,50; 4,94]) w okresie 12 mies.

Wysypkę raportowano istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów leczonych DAZ niż u chorych otrzymujących NIL (RR=0,24 [95%CI: 0,13; 0,42]) w okresie 12 mies.

W obydwu badaniach raportowano również występowanie wysypki w okresie 24 mies. – częstość jej występowania w tym okresie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych NIL (RR=0,34 [95%CI: 0,21; 0,57]).

6.3.6 Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania pośredniego DAZ i z NIL. Retencja płynów (w okresie 24 miesięcy) i biegunka (w okresie 12 miesięcy) były raportowane częściej w przypadku DAZ niż NIL, z kolei wysypka (również 3./4. stopnia ciężkości) występowała częściej w grupie NIL (w okresie 12 i 24 miesięcy). ZN powodujące przerwanie leczenia w okresie 24 miesięcy występowały z porównywalną częstością obydwu grupach, ale w przypadku ZN powodujących przerwanie leczenia niezwiązanych z leczeniem wynik porównania wyszedł istotnie statystycznie na korzyść NIL, pomimo raportowania tych zdarzeń u pojedynczych chorych. Zaburzenia hematologiczne we wszystkich stopniach ciężkości łącznie w okresie 12 mies. oraz neutropenia 3. lub 4. stopnia w okresie 12 i 24 mies. występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL.

Tab. 58. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs NIL. Porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	DAZ vs NIL RR [95%CI]	Komentarz
ZN powodujące przerwanie leczenia w okresie 12 mies.	2,15 [0,80; 5,78]	wynik nieistotny statystycznie
niepowodzenie leczenia jako przyczyna przerwania leczenia w okresie 12 mies.	0,96 [0,27; 3,38]	wynik nieistotny statystycznie
progresja choroby jako przyczyna przerwania leczenia w okresie 12 mies.	3,91 [0,72; 21,31]	wynik nieistotny statystycznie
ZN powodujące przerwanie leczenia w okresie 24 miesięcy	2,11 [0,92; 4,80]	wynik nieistotny statystycznie
- związane z leczeniem	1,83 [0,76; 4,42]	wynik nieistotny statystycznie
- niezwiązane z leczeniem	71,43 [5,68; 897,74]	wynik na korzyść NIL
zaburzenia hematologiczne* w okresie 12 mies.:		
- neutropenia	1,76 [1,43; 2,17]	wynik na korzyść NIL

Punkt końcowy	DAZ vs NIL RR [95%CI]	Komentarz
- trombocytopenia	1,32 [1,08; 1,62]	wynik na korzyść NIL
- niedokrwistość	1,34 [1,09; 1,65]	wynik na korzyść NIL
zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia w okresie 12 mies.:		
- neutropenia	1,76 [1,04; 2,96]	wynik na korzyść NIL
- trombocytopenia	1,61 [0,81; 3,19]	wynik nieistotny statystycznie
- niedokrwistość	2,24 [0,82; 6,10]	wynik nieistotny statystycznie
zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia w okresie 24 mies.:		
- neutropenia	2,05 [1,24; 3,41]	wynik na korzyść NIL
- trombocytopenia	1,42 [0,73; 2,77]	wynik nieistotny statystycznie
- niedokrwistość	2,01 [0,76; 5,3]	wynik nieistotny statystycznie
retencja płynów* w okresie 24 mies.	1,93 [1,30; 2,86]	wynik na korzyść NIL
ból mięśni* w okresie 12 mies.	0,50 [0,23; 1,09]	wynik nieistotny statystycznie
ból głowy* w okresie 12 mies.	0,70 [0,35; 1,40]	wynik nieistotny statystycznie
nudności* w okresie 12 mies.	1,08 [0,59; 1,98]	wynik nieistotny statystycznie
wymioty* w okresie 12 mies.	1,53 [0,63; 3,70]	wynik nieistotny statystycznie
zmęczenie* w okresie 12 mies.	0,59 [0,28; 1,26]	wynik nieistotny statystycznie
biegunka* w okresie 12 mies.	2,72 [1,50; 4,94]	wynik na korzyść NIL
wysypka* w okresie 12 mies.	0,24 [0,13; 0,42]	wynik na korzyść DAZ
wysypka* w okresie 24 mies.	0,34 [0,21; 0,57]	wynik na korzyść DAZ

* we wszystkich stopniach ciężkości łącznie.

7 Dodatkowe dowody naukowe

Dodatkowo, ze względu na specyficzny problem decyzyjny i niewiele opublikowanych danych, poszukiwanie dowodów naukowych poszerzono o abstrakty wyszukane w ramach przeglądu systematycznego w bazach: PubMed, Cochrane i EMBASE (patrz rozdz. 3.3). Wyszukiwanie uzupełniono o abstrakty odnalezione w opracowaniach wtórnych.

Odnaleziono 9 abstraktów konferencyjnych dotyczących badania DASISION i 6 dotyczących badania ENESTnd (dotyczące wyników z różnego okresu obserwacji oraz różnych podgrup chorych) oraz jeden abstrakt dotyczący nieopublikowanego randomizowanego badania klinicznego dla porównania DAZ z IMA (Radich 2010).

Listę abstraktów włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 12.6.

7.1 Dazatynib

7.1.1 Badanie DASISION

Abstrakt konferencyjny [Kantarijan 2010](#) dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa DAZ i IMA w okresie 12 miesięcy u chorych w badaniu DASISION. Leczenie DAZ związane było z istotnie większym odsetkiem chorych z CCgR i MMolR w porównaniu z leczeniem IMA (CCgR w 12. mies. raportowano u 83% chorych w grupie DAZ i u 72% chorych w grupie IMA, $p=0,001$, a MMolR w 12. mies. raportowano odpowiednio u: 46% i 28% chorych, $p<0,0001$) oraz ich szybszym osiągnięciem (CCgR - HR=1,5; MMolR - HR=2,0). Odsetek chorych z progresją do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej wyniósł 1,9% w grupie DAZ i 3,5% w grupie IMA. Trombocytopenia stopnia 3./4. występowała częściej w grupie leczonych DAZ niż IMA (19% vs 10%).

Wyniki porównania DAZ z IMA z badania DASISION przedstawiono również w abstrakcie konferencyjnym [Baccarani 2010](#). Wyniki i wnioski pokrywają się z abstraktem Kantarijan 2010 opisanym powyżej.

Wyniki z 18-miesięcznej obserwacji chorych z badania DASISION zaprezentowano w abstrakcie konferencyjnym [Shah 2010](#). Wyniki te są spójne z wynikami z 12-miesięcznej obserwacji i potwierdzają większą skuteczność DAZ niż IMA oraz dobre tolerowanie leczenia DAZ przez chorych. Odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią CCgR w ciągu 18 mies. wyniósł: 78% w grupie DAZ i 70% w grupie IMA ($p=0,04$). Odsetek chorych z MMolR osiągniętą w jakimkolwiek okresie badania był również większy w grupie DAZ niż IMA, odpowiednio: 57% vs 41% ($p=0,0002$). PFS w 18. mies. raportowano u 94,9% chorych w grupie DAZ i u 93,7% chorych w grupie IMA, a OS - odpowiednio u: 96,0% i 97,9%.

Abstrakt [Shah 2011](#) również dotyczył wyników z 18-miesięcznej obserwacji chorych z badania DASISION. Odsetek chorych z potwierdzoną CCgR w ciągu 18 mies. wyniósł,

tak jak w abstrakcie Shah 2010, 78% w grupie DAZ i 70% w grupie IMA ($p=0,04$). Prawdopodobieństwo osiągnięcia CCgR i MMolR było odpowiednio: 1,5 i 1,8 razy większe dla DAZ niż dla IMA ($p<0,0001$). Przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w obydwu grupach. Retencja płynów, obrzęk powierzchowny, ból mięśni i nudności były bardziej powszechne w grupie leczonych IMA, podczas gdy wysięk opłucnowy i trombocytopenia występowały częściej w grupie leczonych DAZ.

Abstrakt konferencyjny [Kantarijan 2011](#) dotyczył wyników z 2-letniej obserwacji chorych z badania DASISION. W grupie leczonych DAZ i IMA w ciągu 18 miesięcy odsetki chorych z potwierdzoną CCgR wyniosły odpowiednio 78% vs 70% ($p=0,04$), a z MMolR – 56% vs 37% ($p<0,0001$). Prawdopodobieństwo osiągnięcia CCgR i MMolR było odpowiednio: 1,5 i 1,8 razy większe dla DAZ niż dla IMA ($p<0,0001$). OS raportowano u 96% chorych w grupie DAZ i u 98% chorych w grupie IMA, a PFS (brak progresji do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej lub utraty odpowiedzi) raportowano odpowiednio u: 95% i 94% chorych (wyniki dla 18-miesięcznej obserwacji). ZN związane z leczeniem zestawiono w poniższej tabeli. Autorzy wnioskują, że wyniki z okresu 18 mies. potwierdzają większą skuteczność DAZ niż IMA i akceptowalny profil bezpieczeństwa DAZ.

Tab. 59. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Niehematologiczne ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie oraz hematologiczne ZN 3./4. stopnia ciężkości. Kantarijan 2011.

Punkt końcowy	DAZ (N=258), %	IMA (N=258), %
retencja płynów	23	43
obrzęk powierzchowny	10	36
biegunka	12	0
nudności	18	19
ból mięśni	9	21
wysypka	22	38
niedokrwistość st. 3./4.	11	7
neutropenia st. 3./4.	22	20
trombocytopenia st. 3./4.	19	10

Wyniki przedstawione w abstrakcie [Hochhaus 2011](#) pokrywają się z wynikami abstraktu Kantraijan 2011.

Abstrakt konferencyjny [Guilhot 2010](#) dotyczył analizy skuteczności i bezpieczeństwa DAZ i IMA ze względu na stosowane leczenie przed włączeniem do badania DASISION. Autorzy abstraktu wnioskują, iż pomimo że występowanie wysięku opłucnowego i retencji płynów było częstsze w grupie DAZ u chorych otrzymujących ≥ 1 leczenie przed włączeniem do badania niż w przypadku braku takiego leczenia, liczba terapii stosowanych przed włączeniem do badania nie wydaje się mieć wpływu na skuteczność i bez-

pieczeństwo stosowania DAZ (lub IMA) u chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową. W grupie DAZ odsetek chorych z CCgR i MMolR otrzymujących 0, 1-3, ≥ 4 terapie przed włączeniem do badania wyniósł odpowiednio: 79%, 85% i 87% oraz 43%, 49% i 42% (w grupie IMA odpowiednio: 76%, 70% i 71% oraz 35%, 26% i 23%).

Abstrakt konferencyjny [Khoury 2010](#) dotyczył skuteczności i bezpieczeństwa DAZ vs IMA ze względu na choroby współistniejące w momencie włączenia do badania u chorych z badania DASISION. Chorych analizowano zgodnie z liczbą i typem chorób współistniejących oraz wiekiem. Odsetki chorych z CCgR i MMolR w 12. mies. w grupie DAZ były zbliżone w grupie z jakąkolwiek chorobą współistniejącą (193 chorych) i w grupie bez chorób współistniejących (N=66). Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy autorzy abstraktu uważają, że choroby współistniejące występujące w momencie włączenia chorych do badania wydają się nie mieć wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo DAZ i IMA.

W abstrakcie konferencyjnym [Saglio 2010](#) analizowano skuteczność i bezpieczeństwo DAZ i IMA u chorych z badania DASISION ze względu na charakterystykę początkową chorych w odniesieniu do współistniejących chorób sercowo-naczyniowych. W grupie chorych leczonych DAZ i IMA odsetki chorych z CCgR i MMolR w ciągu 12 miesięcy były zbliżone w grupie z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi w momencie włączenia do badania i w grupie bez tych chorób. Pomimo że retencja płynów i sercowe ZN były bardziej powszechne w grupie chorych z jakimkolwiek schorzeniem sercowo-naczyniowym w momencie włączenia do badania, nie wydaje się, żeby współistniejące choroby sercowo-naczyniowe miały istotny wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność DAZ i IMA jako początkowego leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

Celem autorów abstraktu [Schiffer 2010](#) było określenie profilu bezpieczeństwa, odpowiedzi i wyników u chorych leczonych DAZ i IMA z badania DASISION z utrzymaną limfocytozą. Występowanie limfocytozy u chorych z badania DASISION oceniono w wyniku analizy retrospektywnej. Limfocytozę zdefiniowano jako stężenie limfocytów $>3,6 \times 10^9$ komórek/l w ≥ 2 oznaczeniach po 28 dniach leczenia. Pojawianie się limfocytozy obserwowano szybciej i częściej w grupie leczonych DAZ niż IMA. Występowanie limfocytozy wiązało się z poprawą odpowiedzi (CCgR i MMolR) w ramieniu DAZ. Odwrotną zależność obserwowano w ramieniu IMA, jednakże liczba chorych z limfocytozą była niewielka w tym ramieniu. Limfocytoza u chorych leczonych DAZ związana była ze wzrostem częstości występowania wysięków opłucnowych i prawdopodobnie ze zmniejszeniem częstości występowania bólu mięśni i stawów.

7.1.2 Badanie S0325

Abstrakt konferencyjny [Radich 2010](#) (*the S0325 Intergroup Trial*) dotyczył randomizowanego badania klinicznego fazy II przeprowadzonego bez zaślepienia, którego celem było porównanie dazatynibu w dawce 100 mg/d z imatynibem 400 mg/d u chorych

z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (N=246). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było zmniejszenie transkryptu *BCR-ABL* o >4 log w 12. miesiącu. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania zebrano w poniższych tabelach. DAZ indukował większą odpowiedź molekularną w 12. miesiącu (mediana zmniejszenia transkryptu *BCR-ABL* wyniosła 3,3 log w grupie DAZ i 2,8 log w grupie IMA), ale odsetek chorych ze zmniejszeniem *BCR-ABL* o >4 log lub >4,5 log nie różnił się istotnie w porównaniu z IMA. OS i PFS w 12. miesiącu były zbliżone w obydwu grupach. DAZ związany był z częstszym występowaniem ZN 3.-4. stopnia ciężkości. Kontynuowana jest obserwacja chorych w badaniu w celu określenia, czy krótkoterminowa większa odpowiedź molekularna w grupie leczonych DAZ koreluje z poprawą wyników długofalowych.

Tab. 60. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Radich 2010.

Punkt końcowy	DAZ (N=123), n (%)	IMA (N=123), n (%)	p
całkowita odpowiedź hematologiczna	104 (86)	111 (90)	ns
całkowita odpowiedź cytogenetyczna	55 (82), N=67	40 (69), N=58	ns
>3 log	58 (59), N=99	39 (43), N=90	0,04
>4 log	27 (27), N=99	18 (20), N=90	ns
> 4,5 log	21 (21), N=99	13 (14), N=90	ns
OS w 12. miesiącu	123 (100)	122 (99)	ns
PFS w 12. miesiącu	122 (99)	118 (96)	ns

Tab. 61. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Radich 2010.

Punkt końcowy	DAZ (N=123), n (%)	IMA (N=123), n (%)	p
zgony	3 (2)	4 (3)	ns
chorzy, którzy nie ukończyli badania*	33 (27)	45 (37)	ns
trombocytopenia stopnia 3. i 4.	22 (18)	10 (8)	0,02
niehematologiczne ZN stopnia 4.	7 (6)	0 (0)	ns
niehematologiczne ZN stopnia 3.	37 (30)	21 (17)	0,02
niehematologiczne ZN stopnia 1.-2.	70 (57)	97 (79)	0,0004
wysiłek opłucnowy**	13 (11)	3 (2)	0,002

* przyczyny: toksyczność terapii – 18 chorych (15%) w grupie DAZ i 13 chorych (11%) w grupie IMA, odmowa leczenia - 3 chorych (2%) w grupie DAZ i 8 chorych (7%) w grupie IMA, inne przyczyny – 12 chorych (10%) w grupie DAZ i 24 chorych (20%) w grupie IMA;

** wysiłek opłucnowy stopnia 3. raportowano u <2% chorych w obydwu grupach.

7.2 Nilotinib

7.2.1 Badanie ENESTnd

W abstrakcie konferencyjnym [Hochhaus 2010](#) przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania ENESTnd, pokazujące wyższość NIL nad IMA również poza rocznym okresem obserwacji. Wyniki zebrano w poniższej tabeli. W długofalowym okresie obserwacji NIL związany był z większym odsetkiem chorych z odpowiedzią molekularną i cytogenetyczną w porównaniu z IMA. Większa skuteczność wpływała na istotną poprawę prawdopodobieństwa występowania progresji – odsetek chorych z progresją do fazy zaawansowanej był istotnie statystycznie mniejszy u chorych leczonych NIL w porównaniu z IMA.

Tab. 62. Ocena skuteczności: NIL 300 mg/2xd vs IMA 400 mg/1xd. Hochhaus 2010.

Punkt końcowy	NIL (N=282), %	IMA (N=283), %
MMoLR w 12. mies. (populacja ITT)	44 (p<0,0001)	22
MMoLR w 12. mies. (populacja, w której oceniono dany PK)	51, N=242	27, N=235
MMoLR w 15. mies. (populacja, w której oceniono dany PK)	57, N=154	33, N=145
<u>MMoLR w 12. mies. w zależności od ryzyka progresji choroby wg Sokala:</u>		
ryzyko niskie	41 (p=0,02)	26
ryzyko umiarkowane	51 (p<0,0001)	23
ryzyko wysokie	41 (p=0,001)	17
CCgR w 12. mies. (populacja ITT)	80 (p<0,0001)	65
CCgR w 12. mies. (populacja, w której oceniono dany PK)	93, N=244	76, N=242
EFS w 12. mies.	97,6 (p=ns)	95,7
progresja do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej w 12. mies.	0,7 (p=0,01)*	3,5

wartości p dotyczą porównania z IMA; PK – punkt końcowy; EFS – przeżycie wolne od zdarzenia ocenianego w badaniu (ang. *event-free survival*): zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, progresji do fazy przyspieszonej lub kryzy blastycznej, utraty CCgR, utraty częściowej odpowiedzi cytogenetycznej, utraty całkowitej odpowiedzi hematologicznej;

* dla czasu do progresji do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej.

Abstrakt konferencyjny [Larson 2010](#) dotyczy profilu bezpieczeństwa związanego ze zdarzeniami sercowymi u chorych leczonych NIL i IMA na podstawie badania ENESTnd. Analizowano w nim 836 chorych (279 w NIL 300 mg/2xd, 277 w NIL 400 mg/2xd i 280 w IMA). Mediana okresu obserwacji w analizie bezpieczeństwa wyniosła 18 mies. Przedłużenie odcinka QT, zmiany we frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zdarzenia sercowe nie były powszechne w analizowanych grupach i rzadko prowadziły do przerwa-

nia leczenia. Profil bezpieczeństwa związany ze zdarzeniami sercowymi był korzystny w grupach leczonych NIL i zbliżony do profilu bezpieczeństwa w grupie IMA.

W abstrakcie konferencyjnym Hughes 2010 przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania ENESTnd (mediana obserwacji wyniosła 18 mies.), pokazujące wyższość NIL nad IMA - wyniki zebrano w poniższej tabeli. W dłuższym okresie obserwacji NIL związany był z istotnie mniejszym odsetkiem chorych z progresją do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej oraz z odpowiedzią suboptymalną (tj. częściową odpowiedzią cytogenetyczną, ang. *partial cytogenetic response*, PCgR) i niepowodzeniem leczenia w porównaniu z IMA. NIL związany był z mniejszą liczbą zgonów związanych z przewlekłą białaczką szpikową i większym odsetkiem przeżycia całkowitego w porównaniu z IMA. U istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych NIL w porównaniu z IMA występowały: MMoIR i CCgR.

Tab. 63. Ocena skuteczności: NIL 300 mg/2xd vs IMA 400 mg/1xd. Hughes 2010.

Punkt końcowy (mediana obserwacji 18 mies.)	NIL (N=282), %	IMA (N=283), %
MMoIR	66 (p<0,0001)	40
<u>MMoIR w zależności od ryzyka progresji choroby wg Sokala:</u>		
ryzyko niskie	70, N=103	51, N=104
ryzyko umiarkowane	67, N=101	39, N=101
ryzyko wysokie	59, N=78	28, N=78
CCgR	85 (p<0,001)	74
PCgR (w ciągu 12. mies.)	2	11
niepowodzenie leczenia* (w ciągu 12. mies.)	3	18
<u>progresja do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej w 12. mies.</u>		
bez uwzględnienia ewolucji klonalnej	0,7 (p=0,01)	4,2
z uwzględnieniem ewolucji klonalnej	0,7, p<0,001	6,9
liczba zgonów (w nawiasie podano liczbę zgonów związanych z chorobą)	n=5 (2)	n=9 (8)
oszacowane OS	98,5 (p=ns)	96,9

wartości p dotyczą porównania z IMA;

* odpowiedź <PCgR, utrata CHR, utrata CCgR, progresja do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej.

Abstrakt Hughes 2011 dotyczył zaktualizowanych wyników badania ENESTnd z 24-miesięcznej obserwacji, które potwierdzają większą skuteczność NIL nad IMA. W 24. mies. leczenie kontynuowało 74% chorych w grupie NIL (300 mg/2xd) i 67% chorych w grupie IMA 400 mg/1xd. Istotnie statystycznie większy odsetek chorych z MMoIR w 12. mies. w grupie leczonych NIL niż IMA został utrzymany w 24. mies. (62% w grupie

NIL vs 37% w grupie IMA, $p < 0,0001$). Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (zmniejszenie *BCR-ABL* o 4 log) w jakimkolwiek okresie badania wyniósł 44% dla NIL i 20% dla IMA. Odsetek chorych z CCgR również występował istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych NIL 300 mg/2xd (87%) niż w grupie leczonych IMA (77%). Progresja do fazy przyspieszonej/kryzy blastycznej występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż w grupie leczonych NIL. NIL był dobrze tolerowany (przerywanie leczenia z powodu ZN występowało rzadziej w grupie leczonych mniejszą dawką NIL).

Abstrakt konferencyjny [Beaumont 2010](#) dotyczył częstości występowania hospitalizacji u chorych leczonych NIL i IMA w badaniu ENESTnd. Hospitalizację zdefiniowano jako jakąkolwiek wizytę w szpitalu wymagającą całonocnego pobytu, z wyłączeniem wcześniej zaplanowanych/planowych zabiegów chirurgicznych, raportowaną w ciągu całego badania. Liczba hospitalizacji wyniosła: 57 w ramieniu IMA i 48 dla NIL. Łączna liczba dni hospitalizacji wyniosła odpowiednio: 642 i 434 dni. Leczenie NIL było związane z krótszym czasem hospitalizacji w porównaniu z IMA (średni czas hospitalizacji wynosił: 9,04 dnia w grupie NIL i 11,26 dnia w grupie IMA), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W abstraktach konferencyjnych [Saglio 2010](#) i [Müller 2011](#) przedstawiono wyniki badania ENESTnd w odniesieniu do częstości występowania mutacji *BCR-ABL* oraz kinetyki odpowiedzi molekularnej dla NIL w porównaniu z IMA. Autorzy abstraktów wnioskują, że chorzy leczeni NIL szybciej (i częściej) uzyskują odpowiedź molekularną w porównaniu z IMA. Występowanie nowych mutacji było częstsze w grupie leczonych IMA. Większość chorych z mutacjami w grupie leczonych NIL nie miało progresji choroby w ciągu 18-miesięcznej obserwacji. Utrata MMolR nie była częstym zjawiskiem, a w większości przypadków z powrotem uzyskiwano MMolR bez zmiany leczenia.

8 Ograniczenia

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego podstawowym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących dazatynib z nilotynibem w I rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej oraz jedynie pojedyncze randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania tych leków w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (1 badanie dla porównania dazatynibu z imatynibem i 1 badanie dla porównania nilotynibu z imatynibem).

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej dazatynibu w leczeniu I rzutu przewlekłej białaczki szpikowej u osób dorosłych charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Obydwa badania oceniono na 3 pkt. otrzymane za randomizację chorych oraz jej opis i opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Krytyczna ocena badań wynika z braku zaślepienia. Wydaje się jednak, że proces randomizacji w badaniach przeprowadzono prawidłowo i rozkład czynników zakłócających był równomierny. Proces randomizacji w obydwu badaniach był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pod względem demograficznym i klinicznym oraz rozkład ryzyka progresji choroby były zbliżone w analizowanych grupach w poszczególnych badaniach. W obydwu badaniach zastosowano randomizację warstwową zgodnie z oceną ryzyka progresji choroby - wg Hasforda w badaniu DASISION i wg Sokala w badaniu ENESTnd. Brak zaślepienia wydaje się celowy i wydaje się nie mieć istotnego wpływu przy obiektywnej ocenie parametrów laboratoryjnych, na które pacjenci nie mają wpływu oraz przy podawaniu leków chorym na przewlekłą białaczkę szpikową w sposób ściśle kontrolowany.

Ograniczeniem włączonych do analizy badań jest względnie krótki horyzont czasowy obserwacji. Minimalny czas obserwacji wynosił 12 miesięcy (mediana czasu obserwacji wyniosła ok. 14 miesięcy) w publikacjach z 2010 r. i 24 mies. w publikacjach z 2011 r. dotyczących przedłużonej obserwacji chorych. Chociaż 12-miesięczny okres obserwacji badania DASISION nie był wystarczająco długi, aby wykryć znaczące różnice w całkowitym przeżyciu wśród pacjentów leczonych dazatynibem i imatynibem, jednakże większy odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i większej odpowiedzi molekularnej u chorych leczonych dazatynibem oraz tendencja malejąca liczby przypadków progresji do kolejnych faz przewlekłej białaczki szpikowej sugerują, iż leczenie dazatynibem może istotnie polepszyć długoterminowe wyniki leczenia pacjentów w przewlekłej fazie przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki 24-miesięcznego okresu obserwacji również związane są z korzyścią leczenia dazatynibem w porównaniu z imatynibem, ale istotność statystyczna wykazana została jedynie w odniesieniu do większej odpowiedzi molekularnej (zarówno u wszystkich chorych, jak i u chorych z niskim i wysokim ryzykiem progresji wg Hasforda) i nie wykazano wpływu na twarde punkty końcowe. Przewiduje się, że planowany 5-letni okres obserwacji w tym badaniu pozwoli na określenie wpływu analizowanych terapii na długofalowe wyniki terapii.

We włączonych do analizy badaniach analizowano liczną grupę chorych – 1 365 osób, z czego 259 otrzymywało dazatynib, co podnosi wiarygodność uzyskanych wyników. Badania miały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy.

Zarówno w badaniu DASISION, jak i badaniu ENESTnd analizowano chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, z chromosomem Ph – mediana czasu, który upłynął od diagnozy wynosiła ok. 1 miesiąc. W badaniu DASISION i ENESTnd proces randomizacji był skuteczny. Główną różnicę pomiędzy badaniami stanowi stopień sprawności chorych, który w badaniu ENESTnd wynosił ≥ 2 , podczas gdy w badaniu DASISION wynosił ≤ 2 .

We wszystkich włączonych do analizy badaniach oceniano punkty końcowe według analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), przy czym populacja ITT w ocenie bezpieczeństwa została zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedno podanie leku.

W badaniu DASISION pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12. miesiącach leczenia, a w badaniu ENESTnd odsetek większej odpowiedzi molekularnej po 12. miesiącach leczenia. Ocena całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, jak i większej odpowiedzi molekularnej (oraz całkowitej odpowiedzi hematologicznej) mają kliniczne znaczenie w monitorowaniu przebiegu choroby, należą do kryteriów odpowiedzi na leczenie I i II rzutu, a ich osiągnięcie w ciągu 12 miesięcy związane jest z lepszymi wynikami długoterminowymi i przeżyciem wolnym od progresji choroby w przypadku imatynibu (patrz: ██████████
██████████
██████████
██████████).

Miarą odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej jest osiągnięcie kolejnych celów leczenia – odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej. W celu ich oceny zalecane jest monitorowanie parametrów hematologicznych i cytogenetycznych oraz wykonywanie RQ-PCR.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na 2 włączonych do analizy randomizowanych badaniach klinicznych. Porównanie pośrednie skuteczności dazatynibu i nilotynibu przeprowadzono w odniesieniu do:

- liczby zgonów (w okresie 12 i 24 miesięcy);
- progresji choroby (w okresie 12 i 24 miesięcy);
- całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (w okresie 12 i 24 miesięcy);
- większej odpowiedzi molekularnej (w okresie 12 i 24 miesięcy);

Porównanie pośrednie dazatynibu z nilotynibem w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, ze względu na oceniane różne punkty końcowe lub raportowanie wyników jedynie w postaci niedokładnego odsetka zdarzeń (np. $<1\%$) oraz u bardzo małego odsetka chorych, przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w okresie 12 i 24 miesięcy oraz przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia leczenia i progresji choroby w okresie 12 miesięcy;
- retencja płynów w okresie 24 miesięcy;
- biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, ból mięśni i ból głowy w okresie 12 miesięcy;
- wysypka w okresie 12 i 24 miesięcy;
- zaburzenia hematologiczne 3. i 4. stopnia – neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość – w okresie 12 i 24 miesięcy oraz zaburzenia hematologiczne we wszystkich stopniach ciężkości łącznie w okresie 12 miesięcy.

Zwraca uwagę podawanie wyników w postaci odsetka (a nie liczby) chorych randomizowanych, co może skutkować obniżeniem precyzji oszacowań.

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących dazatynib z nilotynibem w I rzucie leczenia chorych w przewlekłej fazie przewlekłej białaczki szpikowej należało wykonać porównanie pośrednie tych leków (w tym celu wykorzystano metodę Buchera), co stanowi istotne ograniczenie analizy. W wyniku porównania pośredniego trudno uzyskać istotne statystycznie wyniki, ponieważ rozszerzeniu ulegają przedziały ufności. Ograniczenie wiarygodności wyników porównania pośredniego związane jest również z faktem, iż porównujemy 2 leki (dazatynib i nilotynib) poprzez wspólną interwencję (imatinib) w zbliżonych, ale nie identycznych populacjach chorych. W odniesieniu do ryzyka progresji choroby w badaniu DASISION był większy niż w badaniu ENESTnd odsetek chorych z umiarkowanym ryzykiem, a mniejszy z wysokim ryzykiem (różnica ~10%, nieistotna statystycznie), jednakże w obydwu badaniach korzystano z odmiennych wskaźników rokowniczych. Główną różnicę pomiędzy badaniami stanowi stopień sprawności chorych wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group*, pozwalającej określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, przyjmującej wartości od 0 do 5 – im większa wartość, tym cięższy stan chorego (5 oznacza zgon). Stopień sprawności chorych w badaniu ENESTnd był ≥ 2 , podczas gdy w badaniu DASISION był ≤ 2 .

9 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 15.12.2011 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące dazatynib z imatynibem w I rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej i 1 badanie bezpośrednio porównujące nilotynib z imatynibem w tym wskazaniu, zakwalifikowane do przeprowadzenia porównania pośredniego dazatynibu z nilotynibem.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w oparciu o randomizowane badania kliniczne wykazała:

- **w porównaniu bezpośrednim dazatynibu z imatynibem (obserwacja 12 miesięcy):**
 - liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na;
 - przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby było zbliżone w grupie leczonych DAZ i IMA (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na);
 - prawdopodobieństwo progresji choroby było porównywalne w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na;
 - liczba chorych z potwierdzoną (drugim badaniem cytogenetycznym wykonanym po 4 tyg.) całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. i całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. była istotnie statystycznie większa w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA, odpowiednio: RR=1,16 [95%CI: 1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [95%CI: 6; 34] oraz RR=1,17 [95%CI: 1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [95%CI: 6; 22];
 - istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA był odsetek chorych z CCgR w 9. mies. (RR=1,17 [95%CI: 1,05; 1,30], p=0,005; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,19], p=0,004, NNT=6 [95%CI: 10; 30]), 6. mies. (RR=1,24 [95%CI: 1,09; 1,41], p=0,0008; RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,0006, NNT=8 [95%CI: 5; 17]) oraz 3. mies. terapii (RR=1,74 [95%CI: 1,40; 2,15], p<0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,31], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 4; 7]); brak CgR obserwowano u porównywalnej liczby chorych w grupie leczonych DAZ i IMA;
 - odpowiedź cytogenetyczną uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA – czas do uzyskania CCgR był istotnie statystycznie krótszy w

- grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA (HR=1,5, $p<0,0001$); istotnie statystycznie krótszy w grupie DAZ był również czas do uzyskania potwierdzonej CCgR (HR=1,5, $p<0,0001$);
- odsetek chorych z CCgR z umiarkowanym i wysokim ryzykiem progresji choroby według Hasforda był porównywalne w grupie leczonych DAZ i IMA; prawdopodobieństwo osiągnięcia CCgR było istotnie statystycznie większe dla DAZ vs IMA w grupie niskiego ryzyka progresji wg Hasforda (RR=1,24).
- odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA w całym okresie trwania badania, jak również po 12 miesiącach leczenia, odpowiednio: RR=1,54 [95%CI: 1,25; 1,89], $p<0,0001$; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,27], $p<0,0001$, NNT=6 [95% CI: 4; 11] oraz RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], $p<0,0001$; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], $p<0,0001$, NNT=6 [95% CI: 4; 11];
 - istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnął MMolR również w 9., 6. i 3. mies. badania, odpowiednio: RR=2,16 [95%CI: 1,60; 2,91], $p<0,00001$; RD=0,21 [95%CI: 0,13; 0,28], $p<0,00001$, NNT=5 [95% CI: 4; 8]; RR=3,35 [95%CI: 2,12; 5,28], $p<0,00001$; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25], $p<0,00001$, NNT=6 [95% CI: 4; 8] oraz RR=21,08 [95%CI: 2,86; 155,57], $p=0,001$; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,11], $p<0,00001$, NNT=13 [95% CI: 9; 24]; brak MolR obserwowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie leczonych DAZ i IMA;
 - czas do uzyskania MMolR był istotnie statystycznie krótszy w grupie DAZ niż IMA (HR=2,0; $p<0,0001$);
 - odsetek chorych z MMolR w był istotnie statystycznie większy w ramieniu DAZ niż IMA w grupie niskiego (RR=1,57) i umiarkowanego (RR=1,63) ryzyka progresji wg Hasforda; w podgrupie z wysokim ryzykiem progresji choroby odsetek ten był zbliżony w analizowanych grupach;
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], $p=ns$, NNH=na (w tym ZN związane z lekiem: RR=1,18 oraz ZN niezwiązane z lekiem: RR=3,00 – wyniki nieistotne statystycznie);
 - niepowodzenie leczenia i progresję choroby będące przyczyną przerwania terapii również obserwowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach, odpowiednio: RR=0,60 [95%CI: 0,22; 1,63], $p=ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], $p=ns$, NNH=na

oraz RR=0,79 [95%CI: 0,36; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns, NNH=na;

- w przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA trombocytopenię: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35];
- w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) - istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD; neutropenia występowała ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (RR=1,12);
 - trombocytopenię 3. lub 4. stopnia raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; neutropenię i niedokrwistość 3. lub 4. stopnia obserwowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i grupie leczonych IMA (odpowiednio: RR=1,04 i RR=1,44);
- retencję płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na;
 - obrzęk powierzchowny raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ: RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na, podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1. i 2. wg *the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 the National Cancer Institute*) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [95%CI: 8; 16];
 - retencję płynów 3. lub 4. stopnia obserwowano z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach (RR=1,00);

- zapalenie mięśni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=0,23 [95%CI: 0,12; 0,44], p<0,0001; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,08], p<0,00001, NNH=na;
 - ból mięśni obserwowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=0,48 [95%CI: 0,27; 0,87], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNH=na;
 - ból mięśniowo-kostny występował z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA;
- nudności, wymioty i wysypka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ, odpowiednio: RR=0,40 [95%CI: 0,25; 0,65], p=0,0002; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001, NNH=na, RR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; -0,005], p=0,03, NNH=na oraz RR=0,64 [95%CI: 0,41; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p=0,04, NNH=na;
 - z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach obserwowano biegunkę, ból głowy i zmęczenie;
 - wysypkę 3. lub 4. stopnia raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA (RR=0,14);
- pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach, z wyjątkiem hipofosfatemii 3. lub 4. stopnia, którą obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymujących IMA niż DAZ: RR=0,19 [95%CI: 0,10; 0,36], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,12], p<0,00001, NNH=na;
- **w porównaniu bezpośrednim dazatynibu z imatynibem (obserwacja 24 miesiące):**
 - przeżycie całkowite (95,3% vs 95,2%) i liczba zgonów (16 vs 14) była porównywalna w grupie leczonych DAZ i IMA;
 - prawdopodobieństwo progresji choroby było zbliżone w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=0,46;
 - prawdopodobieństwo potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 24. mies. było porównywalne w grupie leczonych DAZ i w grupie leczonych IMA, odpowiednio: RR=1,08 i RR=1,05;
 - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną był istotnie statystycznie większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], p<0,001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], p<0,001; NNT=6 [95%CI: 4; 12];

- odsetek chorych z MMolR w podgrupach z umiarkowanym i wysokim ryzykiem progresji choroby wg Hasforda był zbliżony w obydwu grupach; prawdopodobieństwo osiągnięcia MMolR było istotnie statystycznie większe w ramieniu DAZ niż IMA w grupie niskiego ryzyka: RR=1,30 [95%CI: 1,04; 1,63], p=0,02; RD=0,17 [95%CI: 0,03; 0,31], p=0,2, NNT=6 [95%CI: 4; 45];
- podobnie jak w trakcie 12-mies. obserwacji istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9], p=0,002; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], p<0,001; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię st. 3./4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01, NNH=13 [95%CI: 7; 51]);
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż DAZ powodowało: retencję płynów (RR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,75], p<0,001; RD=-0,18 [95%CI: -0,26; -0,10], p<0,001, NNH=na), obrzęk powierzchowny (RR=0,30 [0,20; 0,44], p<0,001, RD=-0,25 [-0,32; -0,18], p<0,001, NNH=na) i wysypkę (RR=0,64 [0,42; 0,99], p=0,047; RD=-0,06 [-0,12; -0,002], p=0,04, NNH=na) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43), wymioty (RR=0,48) i hipofosfatemię 3. i 4. stopnia (RR=0,27);
- **w porównaniu pośrednim dazatynibu z nilotynibem:**
 - po 24 miesiącach obserwacji liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych DAZ i NIL (RR=1,39 [95%CI: 0,46; 4,20]);
 - po 24 miesiącach obserwacji częstość raportowania progresji choroby była zbliżona w grupie leczonych DAZ i NIL (RR=1,33 [95%CI: 0,30; 5,91]);
 - całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnięto u mniejszego odsetka chorych leczonych DAZ niż NIL w 12. mies. i po 24 mies. obserwacji, odpowiednio: RR=0,95 [95%CI: 0,82; 1,09] oraz RR=0,93 [95%CI: 0,83; 1,04], ale wyniki nie były istotne statystycznie;
 - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną był mniejszy w grupie leczonych DAZ niż NIL w 12-miesięcznym okresie obserwacji (RR=0,82 [95%CI: 0,58; 1,16]) i w okresie 24-miesięcznej obserwacji (RR=0,85 [95%CI: 0,68; 1,05]), ale wyniki nie były istotne statystycznie;
 - ZN powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i NIL w okresie 12 mies. (RR=2,15 [95% CI: 0,80; 5,78]) i w okresie 24 mies. (RR=2,11 [95% CI: 0,92; 4,80]);
 - w przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL w

okresie 24 mies. (RR=2,05 [95% CI: 1,24; 3,41], a trombocytopenia i niedokrwistość 3. lub 4. stopnia występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych DAZ i NIL;

- w okresie 24 mies. retencja płynów występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL (RR=1,93 [95%CI: 1,30; 2,86]), a wysypkę raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych NIL niż DAZ (RR=0,34 [95%CI: 0,21; 0,57]).

Tab. 64. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyni- ków na popu- lację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodat- kowe czynni- ki	Liczba zda- rzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końco- wego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
dazatynib w porównaniu z imatynibem – analiza skuteczności											
zgony w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	4/258	1/258	RR=4,00 [0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [-0,01; 0,03], p=ns, NNT=na	krytyczna (9)	niska
zgony w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	16/258	14/258	RR=1,14 [0,57; 2,29], p=ns; RD=0,01 [-0,03; 0,05], p=ns, NNT=na	krytyczna (9)	niska
progresja choroby w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	5/259	9/260	RR=0,56 [0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [-0,04; 0,01], p=ns, NNT=na	krytyczna (8)	niska
progresja choroby w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	6/259	13/260	RR=0,46 [0,18; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [-0,06; 0,01], p=ns, NNT=na	krytyczna (8)	niska

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
potwierdzona całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 12. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	197/259	172/260	RR=1,16 [1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [6; 34]	krytyczna (7)	umiarkowana
całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 12. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	216/259	186/260	RR=1,17 [1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [6; 22]	krytyczna (7)	umiarkowana
potwierdzona całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 24. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	208/259	193/260	RR=1,08 [0,99; 1,19], p=ns; RD=0,06 [-0,01; 0,13], p=ns, NNT=na	krytyczna (7)	umiarkowana
całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 24. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	223/259	213/260	RR=1,05 [0,97; 1,13], p=ns; RD=0,04 [-0,02; 0,10], p=ns, NNT=na	krytyczna (7)	umiarkowana
większa odpowiedź molekularna w czasie trwania badania	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	135/259	88/260	RR=1,54 [1,25; 1,89], p<0,0001; RD=0,18 [0,10; 0,27], p<0,0001, NNT=6 [4; 11]	krytyczna (7)	umiarkowana

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
większa odpowiedź molekularna w 12. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	119/259	73/260	RR=1,64 [1,29; 2,07], p<0,0001; RD=0,18 [0,10; 0,26], p<0,0001, NNT=6 [4; 11].	krytyczna (7)	umiarkowana
większa odpowiedź molekularna w 24. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	165/259	120/260	RR=1,38 [1,18; 1,62], p<0,001; RD=0,18 [0,09; 0,26], p<0,001, NNT=6 [4; 12]	krytyczna (7)	umiarkowana
dazatynib w porównaniu z imatynibem – analiza bezpieczeństwa											
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	16/258	12/258	RR=1,33 [0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [-0,02; 0,05], p=ns, NNH=na	krytyczna (8)	niska
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	50/258	64/258	RR=0,92 [0,68; 1,26], p=ns; RD=-0,02 [-0,09; 0,05], p=ns, NNH=na	krytyczna (8)	niska

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
neutropenia 3. lub 4. stopnia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	54/258	52/258	RR=1,04 [0,74; 1,46], p=ns; RD=0,01 [-0,06; 0,08], p=ns, NNH=na	wysoka (4)	niska
trombocytopenia 3. lub 4. stopnia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	49/258	26/258	RR=1,88 [1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [7; 35]	wysoka (4)	niska
niedokrwistość 3. lub 4. stopnia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	26/258	18/258	RR=1,44 [0,81; 2,57], p=ns; RD=0,03 [-0,02; 0,08], p=ns, NNH=na	wysoka (4)	niska
neutropenia 3. lub 4. stopnia w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	61/258	53/258	RR=1,15 [0,83; 1,59]; p=ns; RD=0,03 [-0,04; 0,10], p=ns, NNH=na	wysoka (4)	niska
trombocytopenia 3. lub 4. stopnia w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	50/258	29/258	RR=1,72 [1,13; 2,63], p=0,01; RD=0,08 [0,02; 0,14]; p=0,01; NNH=13 [7; 51]	wysoka (4)	niska

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
niedokrwistość 3. lub 4. stopnia w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)brak	brak	29/258	20/258	RR=1,45 [0,84; 2,50], p=ns; RD=0,03 [-0,02; 0,09], p=ns, NNH=na	wysoka (4)	niska
retencja płynów w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	49/258	108/258	RR=0,45 [0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [-0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na	wysoka (6)	umiarkowana
retencja płynów 3. lub 4. stopnia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	3/258	3/258	RR=1,00 [0,20; 4,91], p=ns; RD=0,00 [-0,02; 0,02], p=ns, NNH=na	wysoka (6)	niska
retencja płynów w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	65/258	112/258	RR=0,58 [0,45; 0,75], p<0,001; RD=-0,18 [-0,26; -0,10], p<0,001, NNH=na	wysoka (6)	umiarkowana
obrzęk powierzchniowy w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	23/258	93/258	RR=0,25 [0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [-0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na	wysoka (6)	niska

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyni- ków na popu- lację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zda- rzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końco- wego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
obrzęk powierzchowny w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	28/258	93/258	RR=0,30 [0,20; 0,44], p<0,001; RD=-0,25 [-0,32; -0,18], p<0,001, NNH=na	wysoka (6)	niska
wysięk opłucnowy w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	26/258	0/258	RR=53,00 [3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [8; 16]	wysoka (6)	niska
wysięk opłucnowy w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	37/258	0/258	RR=75,0 [4,63; 1214,9], p=0,002; RD=0,14 [0,10; 0,19], p<0,001, NNH=7 [6; 10]	wysoka (6)	niska
bóle mięśni w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	57/258	101/258	RR=0,56 [0,43; 0,74], p<0,001; RD=-0,17 [-0,25; -0,09], p<0,001, NNH=na	wysoka (6)	umiarkowana
wysypka 3. lub 4. stopnia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	0/258	3/258	RR=0,14 [0,01; 2,75], p=ns; RD=-0,01 [-0,03; 0,003], p=ns, NNH=na	wysoka (6)	niska

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	IMA			
wysypka w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	29/258	45/258	RR=0,64 [0,42; 0,99], p=0,047; RD=-0,06 [-0,12; -0,002], p=0,04, NNH=na	wysoka (6)	niska
wymioty w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	13/258	27/258	RR=0,48 [0,25; 0,91], p=0,02; RD=-0,05 [-0,10; -0,01], p=0,02, NNH=na	wysoka (6)	niska
nudności w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	26/258	60/258	RR=0,43 [0,28; 0,66], p<0,001; RD=-0,13 [-0,20; -0,07], p<0,001, NNH=na	wysoka (6)	niska

Tab. 65. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki ba- dania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyni- ków na popu- lację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodat- kowe czynni- ki	Liczebność		Wyniki	Waga punktu końco- wego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	NIL			
dazatynib w porównaniu z nilotynibem – analiza skuteczności											
zgony w 12. mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczeb- ność zdarzeń (-1)	brak	4/258	3/279	RR=5,33 [0,38; 74,95]	krytyczna (9)	bardzo niska
zgony w 24. mies	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczeb- ność zdarzeń (-1)	brak	16/258	9/282	RR=1,39 [0,46; 4,20]	krytyczna (9)	bardzo niska
progresja choro- by w 12. mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczeb- ność zdarzeń (-1)	brak	5/259	2/282	RR=3,06 [0,48; 19,36];	krytyczna (8)	bardzo niska
progresja choro- by w 24. mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	mała liczeb- ność zdarzeń (-1)	brak	6/259	5/282	RR=1,33 [0,30; 5,91]	krytyczna (9)	bardzo niska
całkowita odpo- wiedź cytogene- tyczna w 12. mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	216/259	226/282	RR=0,95 [0,82; 1,09]	wysoka (6)	niska

Dazatynib (Sprycel®) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczebność		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	NIL			
całkowita odpowiedź cytogenetyczna w 24. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	223/259	245/282	RR=0,93 [0,83; 1,04]	wysoka (6)	niska
większa odpowiedź molekularna w 12. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	119/259	124/282	RR=0,82 [0,58; 1,16]	krytyczna (6)	niska
większa odpowiedź molekularna w 24. mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	165/259	201/282	RR=0,85 [0,68; 1,05]	krytyczna (6)	niska
dazatynib w porównaniu z nilotynibem – analiza bezpieczeństwa											
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w 12 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	16/258	13/282	RR=2,15 [0,80; 5,78]	krytyczna (8)	niska
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w 24 mies.	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwarte, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	59/258	56/282	RR=2,11 [0,92; 4,80]	krytyczna (8)	niska

Ocena jakości dowodów naukowych								Podsumowanie wyników			
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki ba- dania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyni- ków na popu- lację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodat- kowe czynni- ki	Liczebność		Wyniki	Waga punktu końco- wego	Jakość dowodów ogółem
							DAZ	NIL			
neutropenia 3. lub 4. stopnia w 24 mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	61/258	33/279	RR=2,05 [1,24; 3,41]	wysoka (6)	niska
trombocytopenia 3. lub 4. stopnia w 24 mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	50/258	29/279	RR=1,42 [0,73; 2,77]	wysoka (6)	niska
niedokrwistość 3. lub 4. stopnia w 24 mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	29/258	10/279	RR=2,01 [0,76; 5,3]	wysoka (6)	niska
retencja płynów w 24 mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	65/258	46/279	RR=1,93 [1,30; 2,86]	wysoka (6)	niska
wysypka w 24 mies.	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą otwartą (1 bad.)	badanie otwar- te, porównanie pośrednie (-2)	na	bezpośredni	brak	brak	29/258	113/279	RR=0,34 [0,21; 0,57]	wysoka (6)	niska

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 66. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja	tak/nie	1 lub 0	
opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby	tak/nie	1 lub 0	
poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
	suma (max 5 pkt.)		

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

12.2 Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Obniżenie punktacji
wysoka	dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki	0
umiarkowana	dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki	-1
niska	dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę	-2; -3
bardzo niska	oszacowane wyniki są niepewne	≤-4*

wyjściowa jakość dowodów dla badań obserwacyjnych jest niska (obniżona o 2 punkty);

* w badaniach obserwacyjnych obniżenie punktacji o co najmniej 3.

Jakość badań				
	wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe badania)
Ograniczenia metodyki badań				
		bez ograniczeń	istotne	bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Spójność wyników z różnych badań				
		brak istotnej niespójności	istotna niespójność	bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową				
		bezpośredni	umiarkowany	wątpliwy
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników				
		nie występuje	istotny	bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Dodatkowe czynniki				
<i>błąd publikacji</i>		mało prawdopodobny	prawdopodobny	bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
<i>efekt kumulacji wyników</i>		brak	duży	bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	+1	+2
<i>efekt zakłócania wyników</i>		brak	zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	+1	+1
<i>efekt zależny od dawki</i>		brak	występuje	
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	+1	

12.3 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu w porównaniu z nilotynibem korzystano z metody Buchera⁴⁴, wykonując po kolei następujące kroki analizy:

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą: $\sqrt{(1/n_{DAZ} - 1/N_{DAZ}) + (1/n_{IMA} - 1/N_{IMA})}$;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą: $\sqrt{(1/n_{NIL} - 1/N_{NIL}) + (1/n_{IMA} - 1/N_{IMA})}$;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 * SE^{§§§§}$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

12.4 Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu

12.4.1 Skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*

Skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.⁴⁵

Tab. 67. Skala sprawności ECOG.⁴⁶

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy

§§§§ SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Stopień sprawności	Definicja
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, chory spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

12.4.2 Wskaźniki rokownicze Sokala i Hasforda

Wskaźniki Sokala i Hasforda to skale prognostyczne używane w przewlekłej białaczce szpikowej. Formuły używane do wyliczania oceny Sokala i Hasforda podano poniżej.

Ocena Sokala = $e^{0,0116 \times (\text{wiek [lata]} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{wielkość śledziony [cm poniżej łuku żebrowego]} - 7,51) + 0,188 \times ((\text{trombocyty } \{10^9/l\} / 700)^2 - 0,563) + 0,0877(\text{liczba blastów [\%]})$ 2,10,47,48,49

Podział ryzyka progresji choroby wg skali Sokala:

- niskie, jeżeli ocena Sokala <0,8;
- umiarkowane, jeżeli ocena Sokala 0,8-1,2;
- wysokie, jeżeli ocena Sokala >1,2.

Ocena Hasforda = $(0,6666 \times \text{wiek [0 jeżeli <50 lat; 1 w innym przypadku]} + 0,0420 \times \text{wielkość śledziony [cm poniżej łuku żebrowego]} + 0,0584 \times \text{liczba blastów [\%]} + 0,0413 \times \text{liczba eozynofili [\%]} + 0,2039 \times \text{liczba bazofili [0 jeżeli <3%; 1 w innym przypadku]} + 1,0956 \times \text{liczba trombocytów [0 jeżeli <1500x10⁹/l; 1 w innym przypadku]} \times 1000$.⁵⁰

Podział ryzyka progresji choroby wg skali Hasforda:

- niskie, jeżeli ocena Hasforda <780,
- umiarkowane, jeżeli ocena Hasforda 780-1480,
- wysokie, jeżeli ocena Hasforda >1480.

12.5 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne w toku, w których oceniany jest dazatynib w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury (przełądano bazy danych i portale: ClinicalTrials.gov, Controlled-Trials.com, Clinicalstudyresults.org, Novartis.com, BMS.com, sprycel.com, tasigna.com i us.tasigna.com; data odcięcia 15.12.2011 r.).

Tytuł badania	Randomized Study Comparing the Effect of Dasatinib and Imatinib on Malignant Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia (NordCML006)
Numer identyfikacyjny	NCT00852566
Źródło	http://clinicaltrials.gov , http://controlled-trials.com
Sponsor	Norwegian University of Science and Technology
Interwencja	dazatynib
Komparator	imatynib
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją, grupą kontrolną, przeprowadzone metodą otwartej próby, badanie fazy II
Początek badania	marzec 2009
Koniec badania	marzec 2012
Status	badanie w toku, rekrutujące pacjentów

Tytuł badania	S0325 Imatinib Mesylate or Dasatinib in Treating Patients With Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia
Numer identyfikacyjny	NCT00070499
Źródło	http://clinicaltrials.gov , http://controlled-trials.com
Sponsor	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group
Interwencja	dazatynib
Komparator	imatynib
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją, grupą kontrolną, przeprowadzone metodą otwartej próby, badanie fazy II
Początek badania	sierpień 2004
Koniec badania	marzec 2009
Status	badanie w toku, rekrutacja zamknięta

Tytuł badania	Comparison of Imatinib Versus Dasatinib in Patients With Newly-diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia (SPIRIT2)
Numer identyfikacyjny	NCT01460693
Źródło	http://clinicaltrials.gov , http://controlled-trials.com
Sponsor	Newcastle University
Interwencja	dazatynib
Komparator	imatynib
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją, grupą kontrolną, przeprowadzone metodą otwartej próby, badanie fazy III
Początek badania	sierpień 2008
Koniec badania	sierpień 2017
Status	badanie w toku, rekrutacja w toku

Tytuł badania	Comparison of Imatinib Versus Dasatinib in Patients With Newly-diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia (SPIRIT2)
Numer identyfikacyjny	NCT01460693
Źródło	http://clinicaltrials.gov , http://controlled-trials.com
Sponsor	Newcastle University
Interwencja	dazatynib
Komparator	imatynib
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją, grupą kontrolną, przeprowadzone metodą otwartej próby, badanie fazy III
Początek badania	sierpień 2008
Koniec badania	sierpień 2017
Status	badanie w toku, rekrutacja w toku

12.6 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 68. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	DASISION	<p>Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.</p> <p>Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Kassack Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). <i>Blood</i>. 2011 Dec 9.</p>
2	ENESTnd	<p>Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.</p> <p>Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, Goh YT, Rosti G, Nakamae H, Gallagher NJ, Hoenekopp A, Blakesley RE, Larson RA, Hughes TP. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2011 Sep;12(9):841-51.</p> <p>Nakamae H, Shibayama H, Kurokawa M, Fukuda T, Nakaseko C, Kanda Y, Nagai T, Ohnishi K, Maeda Y, Matsuda A, Amagasaki T, Yanada M. Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the Japanese subgroup of ENESTnd. <i>Int J Hematol</i>.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		2011 May;93(5):624-32.
Abstrakty konferencyjne		
1	Beaumont 2010	Beaumont JL, Coombs J, Bollu a, Woodman RC, Cella D. 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), p. 3826.
2	Guilhot 2010	Guilhot F, Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Bradley-Garelik MB, Dejardin D, et al. 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), p. 2295
3	Hochhaus 2011	Hochhaus A, Shah N, Cortes J, et al. Efficacy and safety of dasatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): minimum 24-month follow-up from the DASISION trial. Haematologica 2011;96(Suppl2):422. The 16th Congress of the European Hematology Association; 2011; London. Oral presentation.
4	Hochhaus 2010	Hochhaus A, Lobo C, Pasquini R, Clark R, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd Beyond 1 Year. Haematologica; Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010 Barcelona Spain. Conference Publication, p. 459.
5	Hughes 2011	Hughes TP. Nilotinib (Tasigna) Found Superior to Imatinib (Gleevec) in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: ENESTnd Update. (ASH Annual Meeting), p. 100-3.
6	Hughes 2010	Hughes TP, Hochhaus A, Saglio G, Kim D-W, Jootar S, Coutre PDI, et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), p. 207.
7	Kantarjian 2010	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. (ASCO Annual Meeting), p. LBA6500.
8	Kantarjian 2011a	Efficacy and safety of dasatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Minimum 24-month follow-up from the DASISION trial (ASCO Meeting London), p. 1011.
9	Kantarjian 2011b	Kantarjian H, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Bradley-Garelik MB, Zhu C, et al. Dasatinib or imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Two-year follow-up from DASISION (ASCO Meeting Chicago), p. 6510.
10	Khoury 2010	Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian H, Baccarani M, Shah NP, Bradley-Garelik MB, et al. Safety and Efficacy of Dasatinib (DAS) Vs. Imatinib (IM) by Baseline Comorbidity In Patients with Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP):

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Analysis of the DASISION Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), p. 3421.
11	Larson 2010	Larson RA, Hochhaus A, Saglio G, Rosti G, Lopez JL, Stenke L, et al. Cardiac Safety Profile of Imatinib and Nilotinib In Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): Results From ENESTnd. Blood (ASH Annual Meeting), p. 2291.
12	Muller 2011	Muller M.C. Le Coutre P. Gattermann N. Scheid C, et al. Lower incidence of BCR-ABL mutations and improved molecular response kinetics in newly diagnosed CML patients treated with nilotinib compared with imatinib. (Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie), p. 266.
13	Radich 2010	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 leukaemia in chronic phase (CML-CP): the SO325 Intergroup trial. Blood (ASH Annual Meeting), p. 116.
14	Saglio 2011	Saglio G, Hochhaus A, Cortes JE, Kantarjian H, Baccarani M, Bradley-Garelik MB, et al. Safety and Efficacy of Dasatinib Versus Imatinib by Baseline Cardiovascular Comorbidity In Patients with Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): Analysis of the DASISION Trial. Blood (ASH Annual Meeting), p. 2286.
15	Schiffer 2010	Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, Coutre P, Guilhot F, Bahceci E, et al. Lymphocytosis Following First-Line Treatment for CML In Chronic Phase with Dasatinib Is Associated with Improved Responses: A Comparison with Imatinib. Blood (ASH Annual Meeting), p. 358.
16	Shah 2011	Shah N. Dasatinib (Sprycel) versus imatinib (Gleevec) in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: The DASISION trial, 18-month follow-up. (ASH Annual Meeting), p. 100-3.
17	Shah 2010	Shah N, Kantarjian H, Hochhaus A, Cortes JE, Bradley-Garelik MB, Zhu C, 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. Blood (ASH Annual Meeting), p. 206.
Opracowania wtórne		
1	Hintringer 2011	Hintringer K. Dasatinib (Sprycel®) for the 1st-line treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment (LBI-HTA). DSD: Horizon Scanning in Oncology 17. 2011. www.hta.lbg.ac.at [stan na 15.12.2011 r.]
2	NICE 2011	Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter 2011. NICE. www.nice.org.uk [stan na 15.12.2011 r.]
3	PBAC 2011_D	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dasatinib, tablets, 20 mg, 50 mg, 70 mg and 100 mg, Sprycel® - July 2011. http://www.health.gov.au [stan na

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		15.12.2011 r.]
4	PBAC 2011_N	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Nilotinib, capsule, 150 mg, Tasigna® - July 2011. http://www.health.gov.au [stan na 15.12.2011 r.]
5	McCormack 2011	McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. <i>Drugs</i> . 2011 Sep 10;71(13):1771-95.

12.7 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 69. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, Borthakur G, Walker B, Zhao W, Shan J, Kantarjian H. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Jan 20;28(3):398-404.	brak imatynibu lub nilotynibu jako komparatora dla dazatynibu
2	McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. <i>Drugs</i> . 2011 Sep 10;71(13):1771-95.	opracowanie wtórne (patrz rozdz. 4.1)
3	Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Shan J, Ravandi F, Kadia T, Faderl S, Garcia-Manero G, Borthakur G, Cortes J. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2011 Aug 10;29(23):3173-8.	opracowanie wtórne
4	Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Quintás-Cardama A, Garcia-Manero G, Rios MB, Cortes JE. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? <i>J Clin Oncol</i> . 2011 Nov 10;29(32):4260-5.	opracowanie wtórne
Opracowania wtórne		
1	Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, Bollu VK, Williams D, Wei LJ, DeAngelo DJ. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Jun;27(6):1263-71.	nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (brak informacji o przeprowadzeniu wyszukiwania dowodów w bazach danych)

12.8 Krytyczna ocena badań randomizowanych

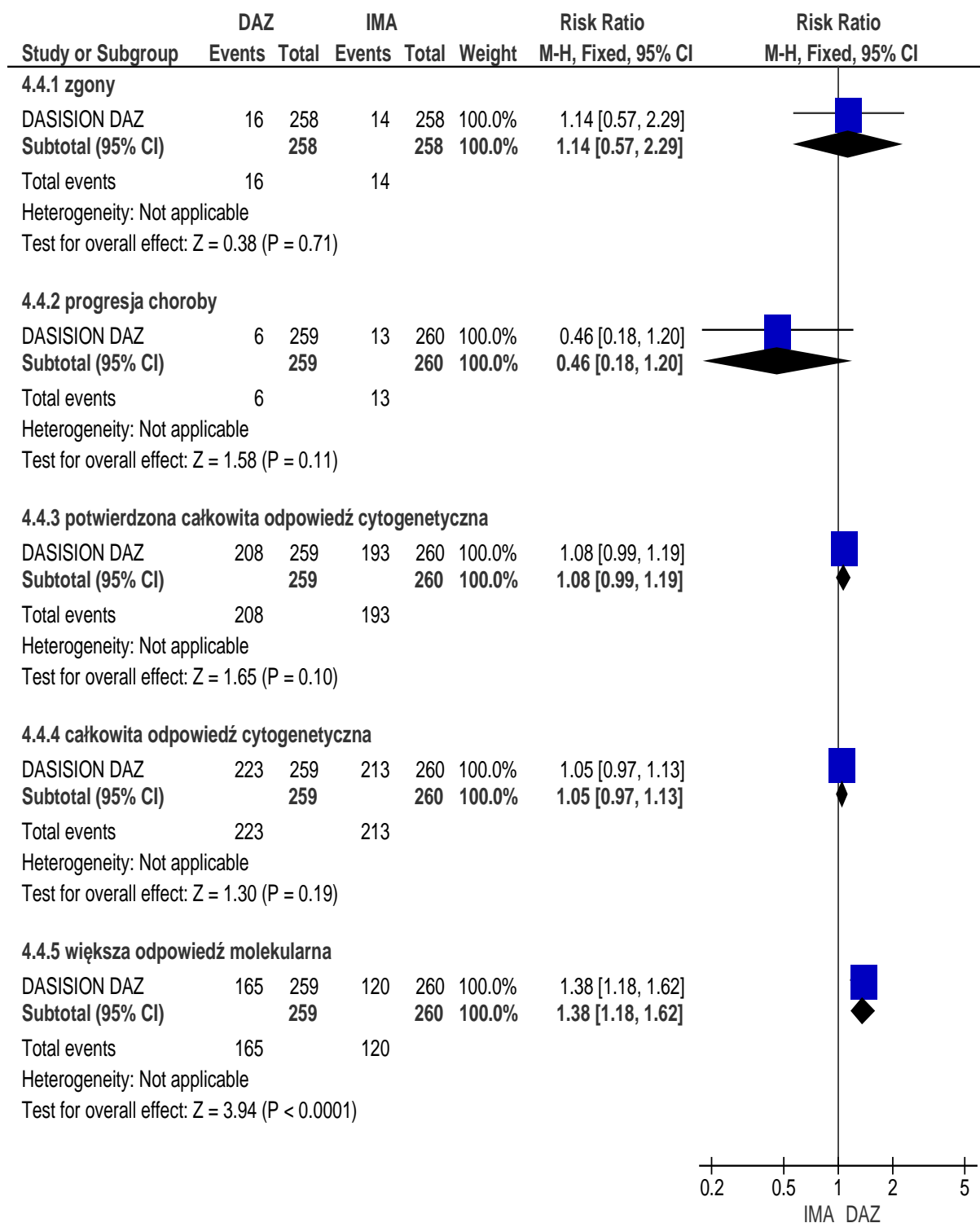
Tab. 70. Ocena krytyczna badań włączonych do przeglądu.

DASISION					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja i horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą	108 ośrodków, 26 państw: Ameryka Pn. i Pd., Europa, Azja i Australia	chorzy z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej z chromosomem Ph, n=519* horyzont czasowy: co najmniej 12 miesięcy (mediana czasu obserwacji 14 miesięcy w DAZ i 14,3 mies. w IMA)	<ul style="list-style-type: none"> • DAZ 100 mg/1xd, n=259 • IMA 400 mg/1xd, n=260 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z potwierdzoną CCgR w 12. miesiącu leczenia; • odsetek pacjentów z MMolR w jakimkolwiek okresie; • czas do potwierdzonej CCgR; pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek CCgR i MMolR w 12 mies. leczenia; • przeżycie wolne od progresji choroby;* • całkowite przeżycie, • zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • osoby dorosłe w ciągu 3 miesięcy od zdiagnozowania PBS Ph+ w fazie przewlekłej; • sprawność w skali ECOG 0-2 oraz prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby. 		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni wcześniej z powodu PBS (z wyjątkiem hydroksykarbamidów lub anagrelidu); • ciężkie niekontrolowane zaburzenia, czynne infekcje, ciężka postać lub niekontrolowana choroba układu sercowo-naczyniowego, QTc > 450 msec, przebyte ciężkie krwawienia niezwiązane z PBS, nowotwór (poza rakiem podstawnokomórkowym), przebyta chemioterapia w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej, wysięk opłucnowy; • kobiety karmiące, w ciąży lub mogące potencjalnie zajść w ciążę. 			
Komentarz					
* pacjenci byli podzieleni ze względu na ryzyko progresji wg Hasforda (niskie <780 wg skali Hasforda, umiarkowane 780-1480 wg skali Hasforda, wysokie > 1480 wg skali Hasforda).					

ENESTnd					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja i horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą	206 ośrodków w 35 państwach; Ameryka Pn. i Pd., Europa, Azja	chorzy z nowo rozpoznaną PBS w fazie przewlekłej z chromosomem Ph, n=846* horyzont czasowy: co najmniej 12 miesięcy (mediana czasu obserwacji 14 miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> NIL 300 mg/2xd, n=282 NIL 400 mg/2xd, n=281 IMA 400 mg/1xd, n=283 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z MMolR w 12. miesiącu leczenia; odsetek pacjentów z CCgR w 12. miesiącu leczenia; utrzymanie MMolR do 24. miesiąca. 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe w ciągu 6 miesięcy od zdiagnozowania PBS Ph+ w fazie przewlekłej; pacjenci z właściwym funkcjonowaniem narządów i sprawność w skali ECOG ≥ 2. 		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni TKI przed włączeniem do badania (z wyjątkiem IMA przez ≤ 2 tyg.) lub stosujący jakąkolwiek terapię farmakologiczną w PBS przez > 2 tyg. (z wyjątkiem hydroksykarbamidu lub anagrelidu); pacjenci z upośledzeniem czynności serca; stosowanie pochodnych kumaryny, substancji hamujących lub stymulujących cytochrom P450-3A4 (inhibitory lub induktory CYP3A4), leków mających potencjalny wpływ na wydłużenie odcinka QT. 			
Komentarz					
* pacjenci poddani randomizacji warstwowej ze względu na ryzyko progresji choroby Sokala (niskie $< 0,8$ wg skali Sokala, umiarkowane 0,8-1,2 wg skali Sokala, wysokie $> 1,2$ wg skali Sokala).					

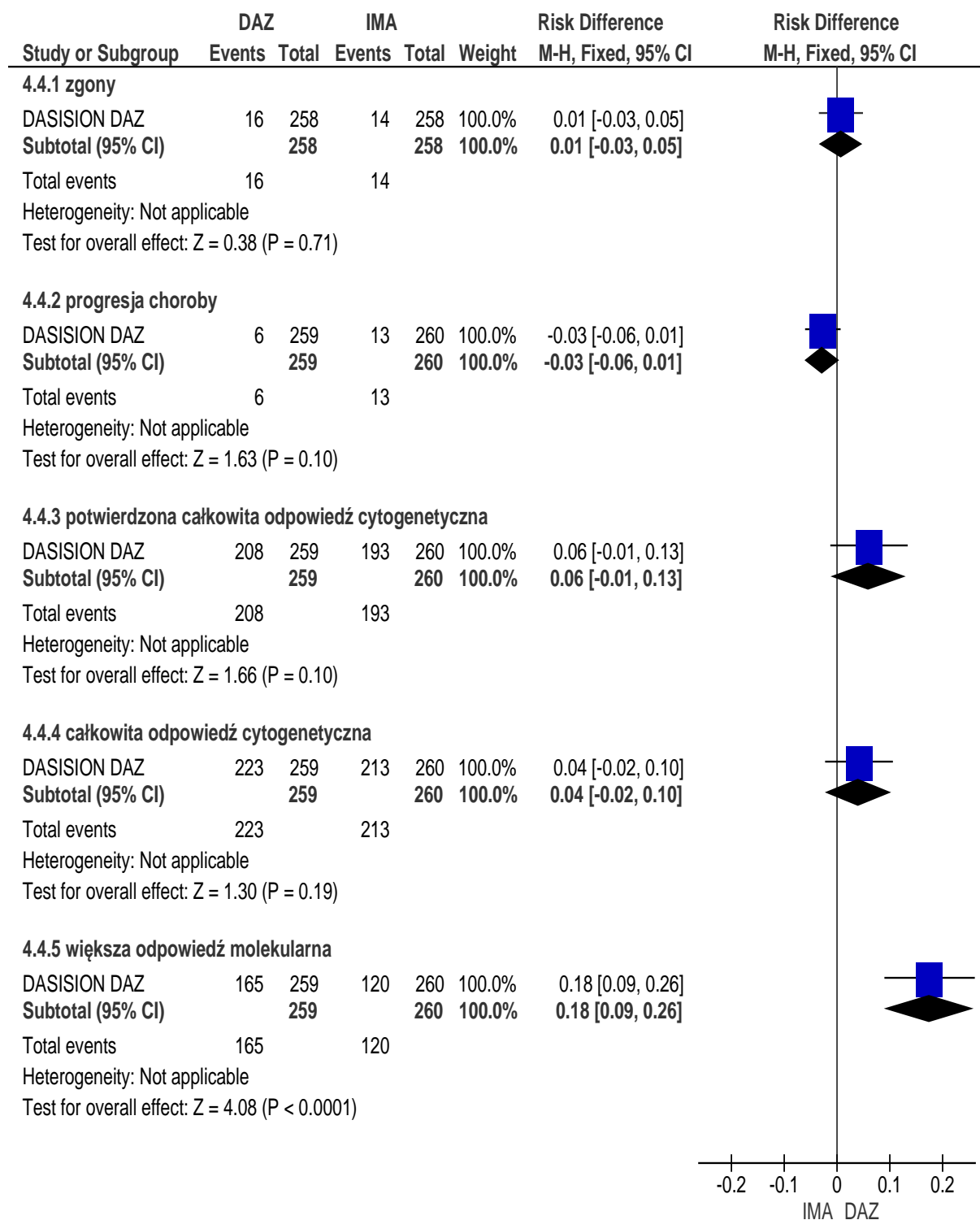
12.9 Wykresy *forest plot* – przedłużona obserwacja badania DASISION

Tab. 71. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION (RR).



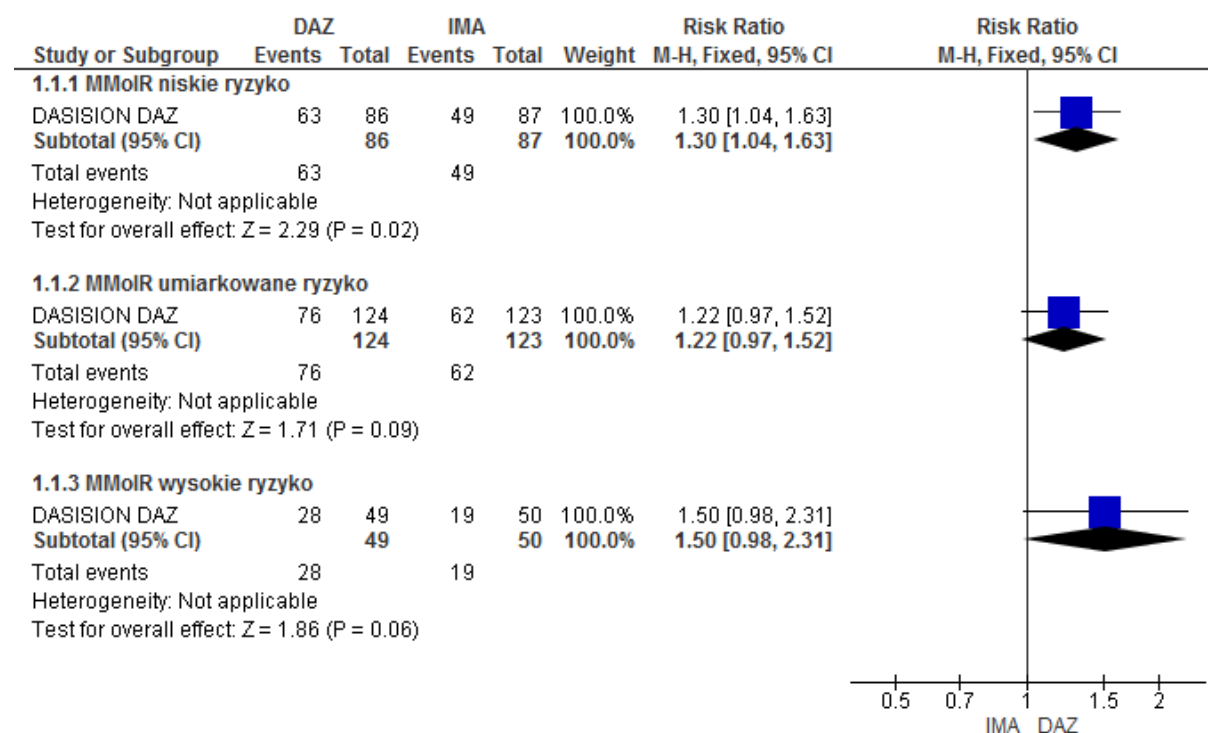
Test for subgroup differences: Chi² = 12.37, df = 4 (P = 0.01), I² = 67.7%

Tab. 72. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION (RD).

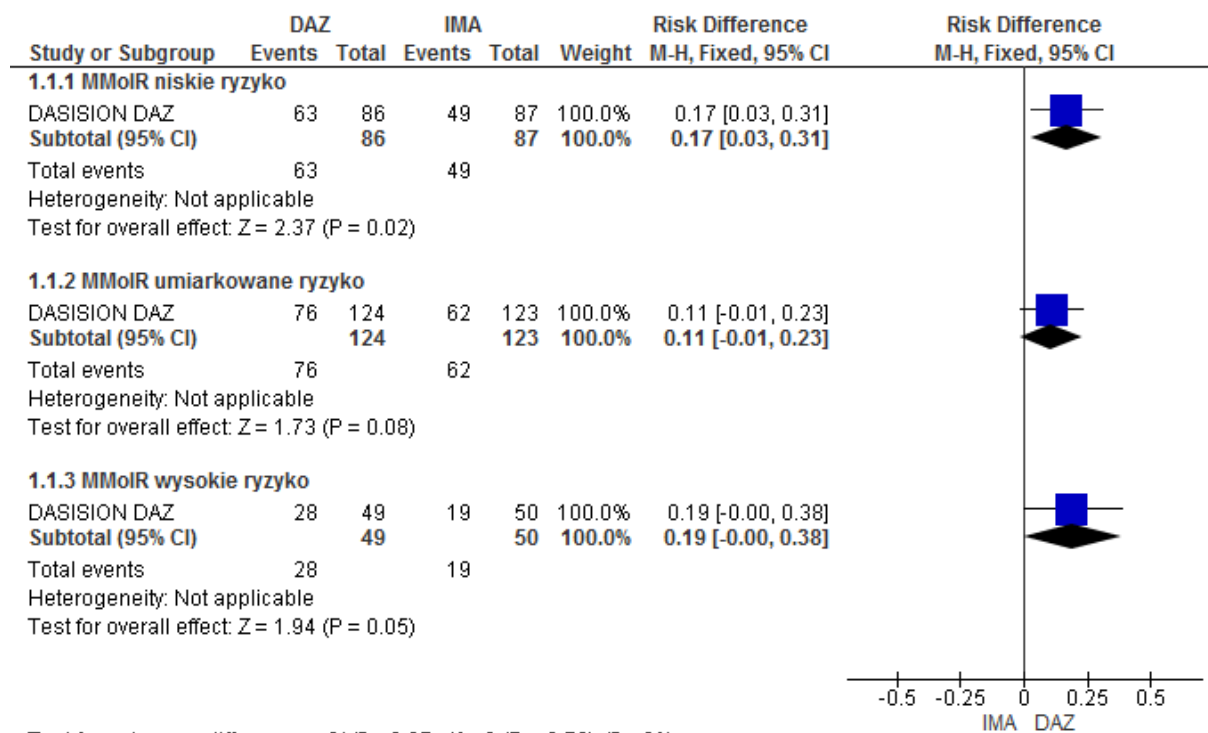


Test for subgroup differences: Chi² = 22.72, df = 4 (P = 0.0001), I² = 82.4%

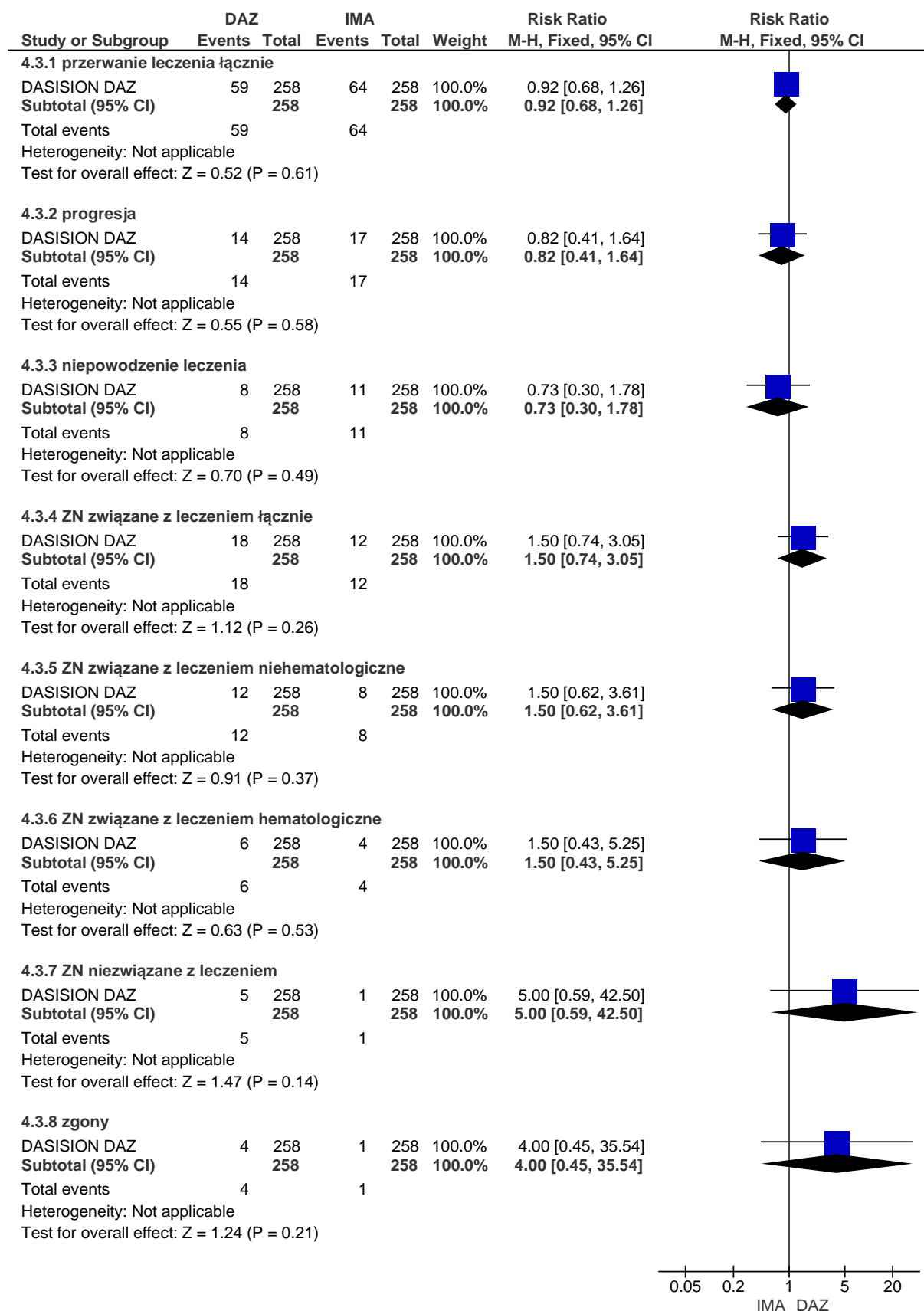
Tab. 73. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Przedłużona obserwacja badania DASISION (RR).



Tab. 74. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Przedłużona obserwacja badania DASISION (RD).



Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Przyczyny przerwanie leczenia (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 7.19, df = 7 (P = 0.41), I² = 2.6%

Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Przyczyny przerwanie leczenia (RD).

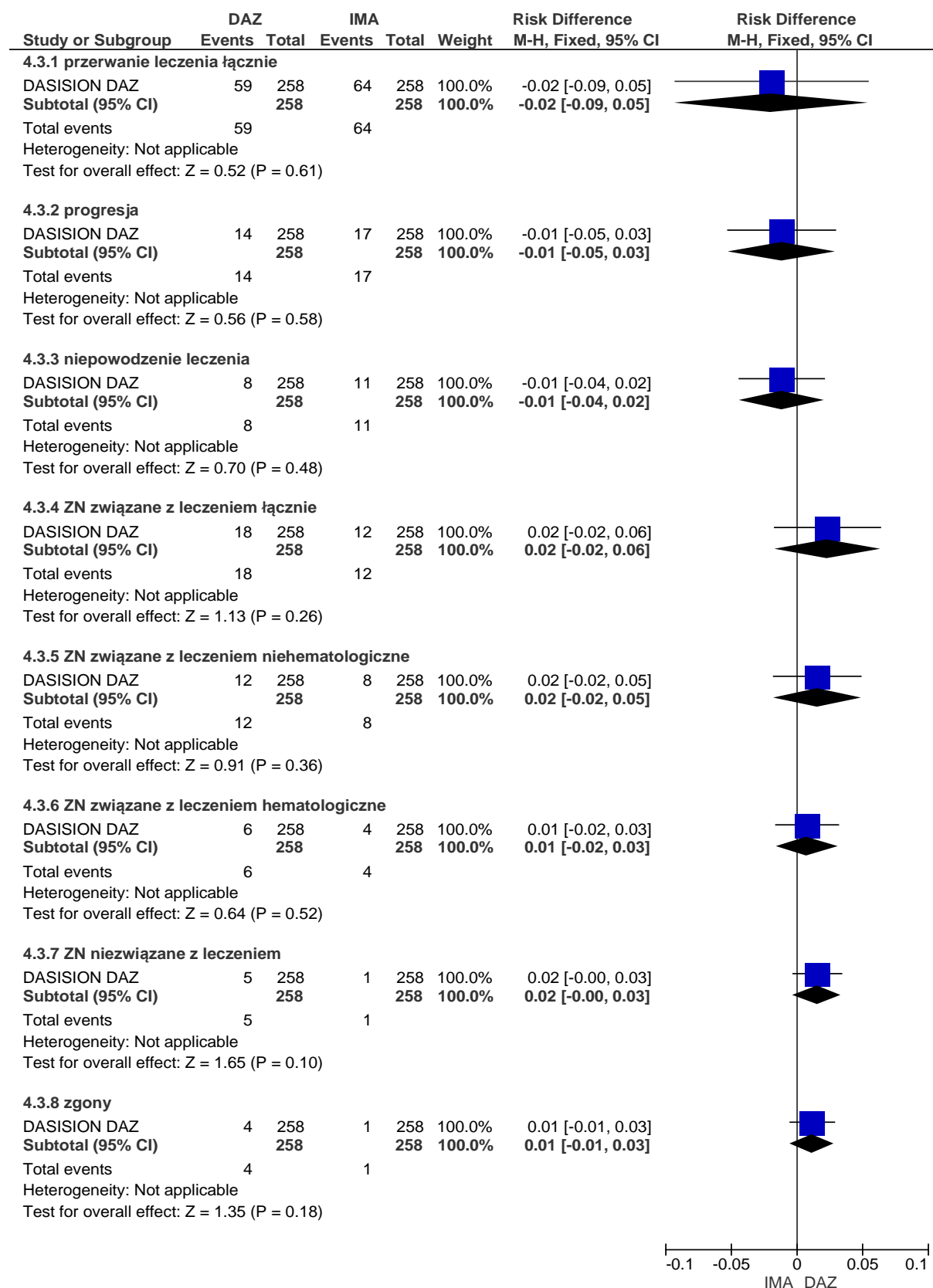
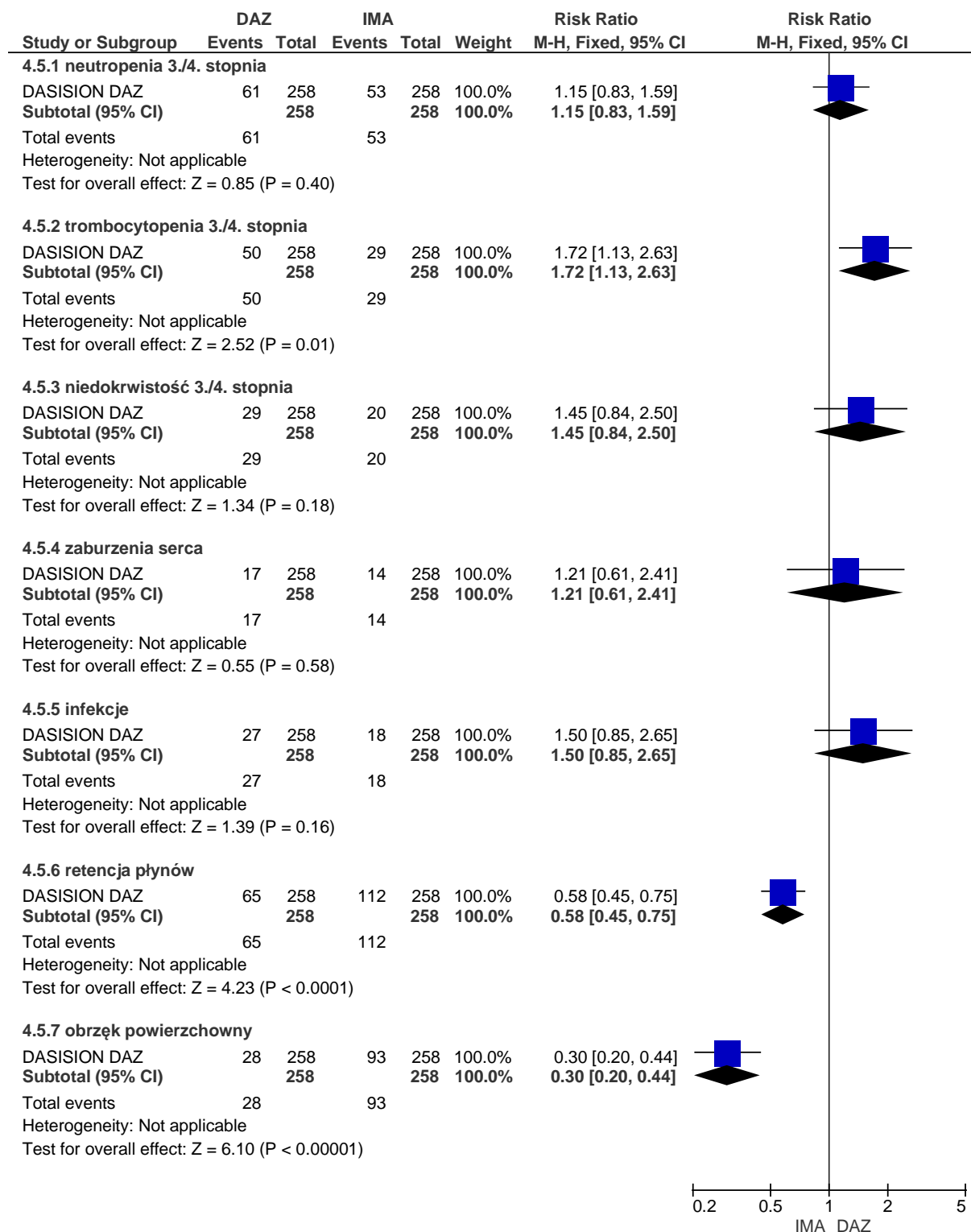









Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 58.93, df = 6 (P < 0.00001), I² = 89.8%

Tabela 76. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RD).

Study or Subgroup	DAZ		IMA		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
4.5.1 neutropenia 3./4. stopnia							
DASISION DAZ	61	258	53	258	100.0%	0.03 [-0.04, 0.10]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.03 [-0.04, 0.10]	
Total events	61		53				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)							
4.5.2 trombocytopenia 3./4. stopnia							
DASISION DAZ	50	258	29	258	100.0%	0.08 [0.02, 0.14]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.08 [0.02, 0.14]	
Total events	50		29				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.58 (P = 0.010)							
4.5.3 niedokrwistość 3./4. stopnia							
DASISION DAZ	29	258	20	258	100.0%	0.03 [-0.02, 0.09]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.03 [-0.02, 0.09]	
Total events	29		20				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.35 (P = 0.18)							
4.5.4 zaburzenia serca							
DASISION DAZ	17	258	14	258	100.0%	0.01 [-0.03, 0.05]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.01 [-0.03, 0.05]	
Total events	17		14				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.58)							
4.5.5 infekcje							
DASISION DAZ	27	258	18	258	100.0%	0.03 [-0.01, 0.08]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.03 [-0.01, 0.08]	
Total events	27		18				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)							
4.5.6 retencja płynów							
DASISION DAZ	65	258	112	258	100.0%	-0.18 [-0.26, -0.10]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.18 [-0.26, -0.10]	
Total events	65		112				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.44 (P < 0.00001)							
4.5.7 obrzęk powierzchnowy							
DASISION DAZ	28	258	93	258	100.0%	-0.25 [-0.32, -0.18]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.25 [-0.32, -0.18]	
Total events	28		93				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 7.07 (P < 0.00001)							

Test for subgroup differences: Chi² = 80.77, df = 6 (P < 0.00001), I² = 92.6%

Tabela 77. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RR) – c.d.

Study or Subgroup	DAZ		IMA		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	
3.2.9 wysięk opłucnowy								
DASISION DAZ	37	258	0	258	100.0%	75.00 [4.63, 1214.87]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	75.00 [4.63, 1214.87]		
Total events	37		0					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.04 (P = 0.002)								
3.2.10 ból mięśni								
DASISION DAZ	57	258	101	258	100.0%	0.56 [0.43, 0.74]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.56 [0.43, 0.74]		
Total events	57		101					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 4.08 (P < 0.0001)								
3.2.11 nudności								
DASISION DAZ	26	258	60	258	100.0%	0.43 [0.28, 0.66]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.43 [0.28, 0.66]		
Total events	26		60					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.84 (P = 0.0001)								
3.2.12 biegunka								
DASISION DAZ	50	258	54	258	100.0%	0.93 [0.66, 1.31]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.93 [0.66, 1.31]		
Total events	50		54					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)								
3.2.13 wymioty								
DASISION DAZ	13	258	27	258	100.0%	0.48 [0.25, 0.91]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.48 [0.25, 0.91]		
Total events	13		27					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.24 (P = 0.02)								
3.2.14 wysypka								
DASISION DAZ	29	258	45	258	100.0%	0.64 [0.42, 0.99]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.64 [0.42, 0.99]		
Total events	29		45					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.99 (P = 0.05)								
3.2.15 ból głowy								
DASISION DAZ	33	258	28	258	100.0%	1.18 [0.73, 1.89]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	1.18 [0.73, 1.89]		
Total events	33		28					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)								
3.2.16 zmęczenie								
DASISION DAZ	22	258	28	258	100.0%	0.79 [0.46, 1.34]		
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.79 [0.46, 1.34]		
Total events	22		28					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)								

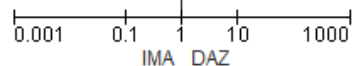


















Tabela 78. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RD) – c.d.

Study or Subgroup	DAZ		IMA		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
3.2.9 wysięk opłucnowy							
DASISION DAZ	37	258	0	258	100.0%	0.14 [0.10, 0.19]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.14 [0.10, 0.19]	
Total events	37		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 6.51 (P < 0.00001)							
3.2.10 ból mięśni							
DASISION DAZ	57	258	101	258	100.0%	-0.17 [-0.25, -0.09]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.17 [-0.25, -0.09]	
Total events	57		101				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.28 (P < 0.0001)							
3.2.11 nudności							
DASISION DAZ	26	258	60	258	100.0%	-0.13 [-0.20, -0.07]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.13 [-0.20, -0.07]	
Total events	26		60				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.08 (P < 0.0001)							
3.2.12 biegunka							
DASISION DAZ	50	258	54	258	100.0%	-0.02 [-0.08, 0.05]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.02 [-0.08, 0.05]	
Total events	50		54				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)							
3.2.13 wymioty							
DASISION DAZ	13	258	27	258	100.0%	-0.05 [-0.10, -0.01]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.05 [-0.10, -0.01]	
Total events	13		27				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)							
3.2.14 wysypka							
DASISION DAZ	29	258	45	258	100.0%	-0.06 [-0.12, -0.00]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.06 [-0.12, -0.00]	
Total events	29		45				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)							
3.2.15 ból głowy							
DASISION DAZ	33	258	28	258	100.0%	0.02 [-0.04, 0.08]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	0.02 [-0.04, 0.08]	
Total events	33		28				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)							
3.2.16 zmęczenie							
DASISION DAZ	22	258	28	258	100.0%	-0.02 [-0.07, 0.03]	
Subtotal (95% CI)		258		258	100.0%	-0.02 [-0.07, 0.03]	
Total events	22		28				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)							

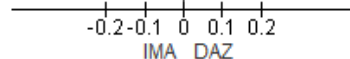


Tabela 79. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Hipofosfatemia 3. lub 4. stopnia (RR).

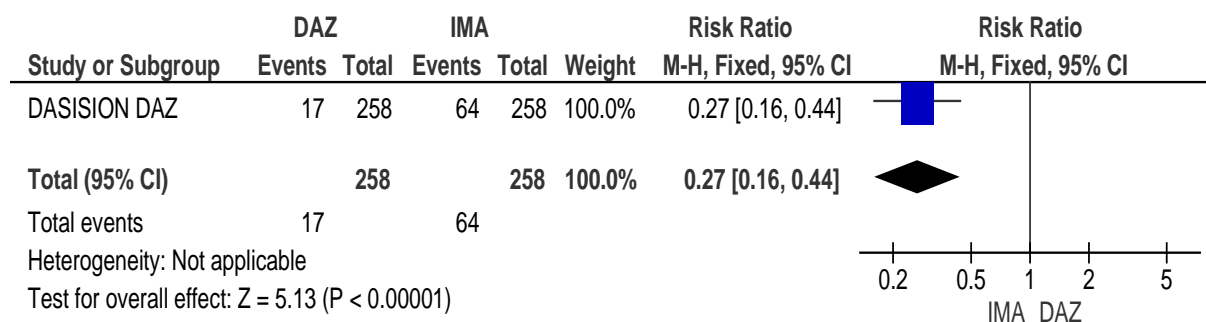
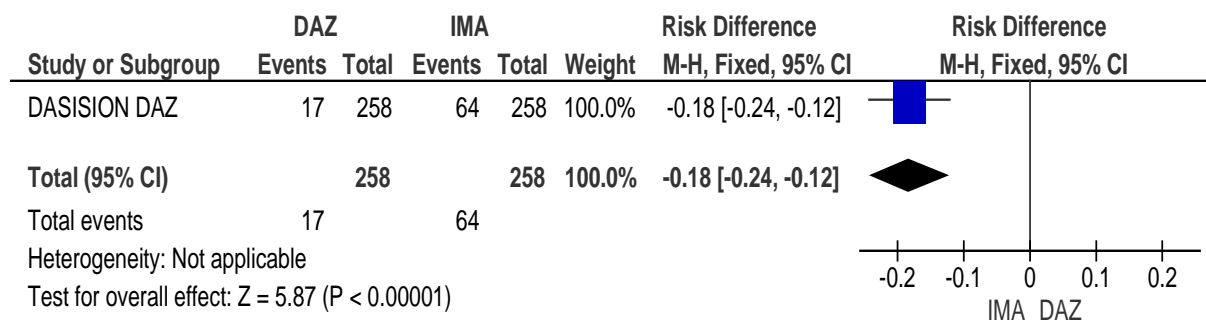


Tabela 80. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Hipofosfatemia 3. lub 4. stopnia (RD).



13 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	17
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności imatynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 15.12.2011 r.....	20
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności imatynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>) do dnia 15.12.2011 r.....	21
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności imatynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 15.12.2011 r.....	23
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności imatynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 15.12.2011 r.....	24
Tab. 6. Zestawienie włączonych opracowań wtórnych.....	27
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	34
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania c.d.	35
Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	36
Tab. 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badania pierwotne.....	36
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych.	38
Tab. 12. Charakterystyka populacji.....	40
Tab. 13. Charakterystyka populacji c.d. (badanie DASISION).	40
Tab. 14. Charakterystyka populacji c.d.	41
Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%). Faza właściwa (12 mies.).....	43
Tab. 16. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu – faza właściwa (12 mies.).....	45
Tab. 17. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza właściwa (12 mies.).....	45
Tab. 18. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza właściwa (12 mies.).....	46
Tab. 19. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza przedłużona do 24 mies.....	46
Tab. 20. Zestawienie wyników oceny skuteczności stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu c.d. – faza przedłużona do 24 mies.....	47
Tab. 21. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Zgony.....	48
Tab. 22. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie całkowite.....	49
Tab. 23. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	50
Tab. 24. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Progresja choroby.....	50
Tab. 25. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR. Badanie DASISION.....	52
Tab. 26. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR w zależności od ryzyka progresji choroby. Badanie DASISION.....	56
Tab. 27. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR. Badanie DASISION.....	58
Tab. 28. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Badanie DASISION.....	62

Tab. 29. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION.....	64
Tab. 30. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION (RR).....	65
Tab. 31. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Przedłużona obserwacja badania DASISION.....	65
Tab. 32. Ocena skuteczności: DAZ vs NIL. Porównanie pośrednie.....	68
Tab. 33. Zdarzenia powodujące przerwanie leczenia – faza właściwa (12 mies.).....	71
Tab. 34. Zestawienie zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie – faza właściwa (12 mies.).....	71
Tab. 35. Zestawienie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia – faza właściwa (12 mies.).....	72
Tab. 36. Zestawienie zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie c.d. – faza właściwa (12 mies.).....	72
Tab. 37. Zestawienie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia c.d. – faza właściwa (12 mies.).....	73
Tab. 38. Zestawienie zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie c.d. – faza właściwa (12 mies.).....	73
Tab. 39. Zestawienie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia c.d. – faza właściwa (12 mies.).....	74
Tab. 40. Pozostałe zdarzenia niepożądane – faza właściwa (12 mies.).....	74
Tabela 41. Wybrane przyczyny przerwania leczenia w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd (24 mies.).....	75
Tabela 42. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd.....	75
Tabela 43. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd.....	76
Tabela 44. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd c.d.....	76
Tabela 45. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION i badania ENESTnd c.d.....	77
Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zdarzenia powodujące przerwanie leczenia. Badanie DASISION.....	78
Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne. Badanie DASISION.....	81
Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia. Badanie DASISION.....	84
Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. ZN związane z retencją płynów. Badanie DASISION.....	86
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Retencja płynów 3. lub 4. stopnia.....	88
Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z mięśniami. Badanie DASISION.....	89
Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Inne niehematologiczne DN. Badanie DASISION.....	91
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Wysypka 3. lub 4. stopnia.....	94
Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Pozostałe zdarzenia niepożądane. Badanie DASISION.....	95

Tabela 55. Wybrane przyczyny przerwania leczenia w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION.	98
Tabela 56. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION.	98
Tabela 57. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24-miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$	99
Tab. 58. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs NIL. Porównanie pośrednie.	103
Tab. 59. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Niehematologiczne ZN we wszystkich stopniach ciężkości łącznie oraz hematologiczne ZN 3./4. stopnia ciężkości. Kantarijan 2011.	106
Tab. 60. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Radich 2010.	108
Tab. 61. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Radich 2010.	108
Tab. 62. Ocena skuteczności: NIL 300 mg/2xd vs IMA 400 mg/1xd. Hochhaus 2010.	109
Tab. 63. Ocena skuteczności: NIL 300 mg/2xd vs IMA 400 mg/1xd. Hughes 2010.	110
Tab. 64. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.	131
Tab. 65. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.	138
Tab. 66. Arkusz oceny badania wg Jadad.	141
Tab. 67. Skala sprawności ECOG.	143
Tab. 68. Spis badań włączonych do przeglądu.	146
Tab. 69. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	149
Tab. 70. Ocena krytyczna badań włączonych do przeglądu.	150
Tab. 71. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION (RR).	152
Tab. 72. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA w trakcie przedłużonej obserwacji badania DASISION (RD).	153
Tab. 73. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Przedłużona obserwacja badania DASISION (RR).	154
Tab. 74. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby. Przedłużona obserwacja badania DASISION (RD).	154
Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RR).	157
Tabela 76. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RD).	158
Tabela 77. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RR) – c.d.	159
Tabela 78. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ (RD) – c.d.	160
Tabela 79. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Hipofosfatemia 3. lub 4. stopnia (RR).	161
Tabela 80. Ocena bezpieczeństwa w trakcie 24 miesięcznej obserwacji badania DASISION: DAZ vs IMA. Hipofosfatemia 3. lub 4. stopnia (RD).	161

14 Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dazatynibu w porównaniu z imatynibem i nilotynibem (diagram QUOROM).....	32
Ryc. 2. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Zgony (RR).....	48
Ryc. 3. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Zgony (RD).....	48
Ryc. 4. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie całkowite (RR).....	49
Ryc. 5. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie całkowite (RD).....	49
Ryc. 6. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie wolne od progresji choroby (RR).....	50
Ryc. 7. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Przeżycie wolne od progresji choroby (RD).....	50
Ryc. 8. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Progresja choroby (RR).....	51
Ryc. 9. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Progresja choroby (RD).....	51
Ryc. 10. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR (RR).....	53
Ryc. 11. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR (RD).....	54
Ryc. 12. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Brak CCgR (RR).....	55
Ryc. 13. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. Brak CCgR (RD).....	55
Ryc. 14. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR w zależności od ryzyka progresji choroby (RR).....	56
Ryc. 15. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. CCgR w zależności od ryzyka progresji choroby (RD).....	57
Ryc. 16. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR (RR).....	59
Ryc. 17. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR (RD).....	60
Ryc. 18. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w 3. mies. leczenia i brak MMolR (RR).....	61
Ryc. 19. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w 3. mies. leczenia i brak MMolR (RD).....	61
Ryc. 20. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby (RR).....	62
Ryc. 21. Ocena skuteczności: DAZ vs IMA. MMolR w zależności od ryzyka progresji choroby (RD).....	63
Ryc. 22. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. ZN i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia (RR).....	79
Ryc. 23. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN i zdarzenia powodujące przerwanie leczenia (RD).....	80
Ryc. 24. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne (RR).....	82
Ryc. 25. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne (RD).....	83
Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RR).....	84
Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RD).....	85
Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. ZN związane z retencją płynów (RR).....	86
Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z retencją płynów (RD).....	87
Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Retencja płynów 3. lub 4. stopnia (RR).....	88
Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Retencja płynów 3. lub 4. stopnia (RD).....	88

Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z mięśniami (RR).....	89
Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. DN związane z mięśniami (RD).....	90
Ryc. 34. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Inne niehematologiczne DN (RR).....	92
Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Inne niehematologiczne DN (RD).....	93
Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Wysypka 3. lub 4. stopnia (RR).....	94
Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Wysypka 3. lub 4. stopnia (RD).....	94
Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RR).....	96
Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).....	97
Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Przyczyny przerwanie leczenia (RR).....	155
Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa: DAZ vs IMA. Przyczyny przerwanie leczenia (RD).....	156

15 Piśmiennictwo

¹ NCCN Practice Guidelines in Oncology. NCCN Practice Guidelines in Oncology Version 2.2012 Updates Chronic Myelogenous Leukemia, <http://www.nccn.org> [stan na 14.12.2011 r.].

² Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document. National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk> [stan na 14.12.2011 r.].

³ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009, www.cochrane-handbook.org [stan na 14.12.2011 r.].

⁴ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.

⁵ Kalkulator dostępny na <http://moosenose.com/EBCalculator.htm>.

⁶ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration 2008.

⁷ Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, Coiteux V, Gardembas M, Berthou C, Vekhoff A, Rea D, Jourdan E, Allard C, Delmer A, Rousselot P, Legros L, Berger M, Corm S, Etienne G, Roche-Lestienne C, Eclache V, Mahon FX, Guilhot F; SPIRIT Investigators; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC). Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2511-21.

⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354(9193):1896-1900.

⁹ Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Sztatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.

¹⁰ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.

¹¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel® (dazatynib). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf [stan na 23.12.2011 r.].

¹² Bezpośredni komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Bristol-Mayers Squibb 2011. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 23.12.2011 r.]

- ¹³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 23.12.2011 r.].
- ¹⁴ Monthly Report. Committee for Medicinal Products for Human Use 2011. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2011/07/WC500109673.pdf [stan na 23.12.2011 r.].
- ¹⁵ FDA Drug Safety Communication: Sprycel (dasatinib) and risk of pulmonary arterial hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm275155.htm> [stan na 23.12.2011 r.].
- ¹⁶ Sprycel (dasatinib): Drug Safety Communication - Risk of Pulmonary Arterial Hypertension. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm275176.htm> [stan na 23.12.2011 r.].
- ¹⁷ FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Sprycel (dasatinib) and risk of pulmonary arterial hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm275517.htm> [stan na 23.12.2011 r.].
- ¹⁸ FDA's MedWatch Safety Alerts: October 2011. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm279822.htm#Sprycel> [stan na 23.12.2011 r.].
- ¹⁹ Foryciarz K. Streszczenie wykładu "Co nowego w leczeniu i ocenie efektów leczenia PBSz" wygłoszonego w trakcie Ogólnopolskiego Zjazdu Stowarzyszenia Pacjentów Chorych na Przewłęką Białaczkę Szpikową w Kielcach, w dniu 4.10.2008.
- ²⁰ Skotnicki AB, Sacha T, Foryciarz K. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu drugiej linii u chorych na przewłęką białaczkę szpikową. *Hematologia* 2010;1(3):229-38.
- ²¹ Hellmann A, Siemiątkowski M, Hołowiecki J, Jędrzejczak WW, Robak T, Skotnicki A, Warzocha K, Majewski M. Rekomendacje dotyczące stosowania analizy mutacji genu BCR-ABL u chorych na przewłęką białaczkę szpikową. *Acta Haematologica Polonica* 2007;38(3):361-74.
- ²² Protokół z posiedzenia 15/2008 Rady Konsultacyjnej w dniu 16 października 2008 roku. Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych.
- ²³ Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, Borthakur G, Walker B, Zhao W, Shan J, Kantarjian H. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):398-404.
- ²⁴ Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, Kadia T, Borthakur G, Stigliano D, Shan J, Kantarjian H. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):392-7.
- ²⁵ Baccarani M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):165-7.
- ²⁶ O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, Erba HP, Gotlib J, Jagasia M, Moore JO, Mughal T, Pinilla-Ibarz J, Radich JP, Shah Md NP, Shami PJ, Smith BD, Snyder DS,

Tallman MS, Talpaz M, Wetzler M; National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009 Oct;7(9):984-1023.

²⁷ Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*, 2009;40(2):225-32.

²⁸ Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib within their licensed indications for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/15/Consultation/DraftGuidance> [stan na 23.12.2011 r.].

²⁹ Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.

³⁰ Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

³¹ De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3358-63.

³² Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23:1054-61.

³³ Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113:6315-21.

³⁴ Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferonalpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006;108:1478-84.

³⁵ Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114:462(abstract).

³⁶ Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2005;11:3425-32.

³⁷ Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response AT the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:3037-42.

³⁸ Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006;107:4250-6.

- ³⁹ Paschka P, Muller MC, Merx K, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha: low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia* 2003;17:1687-94.
- ⁴⁰ Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2011. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- ⁴¹ Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T, Abraham I. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-11.
- ⁴² Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A Systematic Review of the Association Between Dose Regimens and Medication Compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
- ⁴³ Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
- ⁴⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- ⁴⁵ ECOG Performance Status. http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html [stan na 14.12.2011 r.].
- ⁴⁶ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- ⁴⁷ Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984 Apr;63(4):789-99.
- ⁴⁸ Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988 Jan;25(1):49-61.
- ⁴⁹ Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M, Tura S, Clarkson BD, Cervantes F, Rozman C, Carbonell F, Anger B, Heimpel H, et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1988 Jul;72(1):294-8.
- ⁵⁰ Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. 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. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 3;90(11):850-8.

**Dazatynib (Sprycel®)
w pierwszym rzucie leczenia
przewlekłej białaczki szpikowej**

**Analiza ekonomiczna
Analiza kosztów-użyteczności**



Warszawa

luty 2012

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- K.G.: określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, przeprowadzenie obliczeń, opracowanie raportu;
- W.W.: określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- M.N.: określenie składowych kosztów w warunkach polskich, weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
ul. Wyspiańskiego 4 lok. 5, 01-577 Warszawa
tel./fax +48 22 633 30 02, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Sebastian Schubert
sebastian.schubert@bms.com
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel: (+48 22) 579 66 66

Cytowanie:

[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	9
Słowa kluczowe	12
1 Cel pracy	13
2 Strategia analityczna	14
3 Perspektywa	15
4 Horyzont czasowy	16
5 Technika analityczna	17
6 Model ekonomiczny	18
6.1 Opis modelu	20
6.2 Parametry	23
6.2.1 Kohorta	23
6.2.2 Wyniki zdrowotne	31
6.3 Użyteczność	39
6.4 Zużycie zasobów	41
6.4.1 Parametry kosztowe	46
6.5 Dyskontowanie	53
6.6 Walidacja modelu	54
7 Wyniki	61
7.1 ██████████	62
7.1.1 Dazatynib vs imatynib	62
7.1.2 Dazatynib vs imatynib - analiza wrażliwości	70
7.1.3 ██████████	77
7.2 ██████████	78
7.2.1 Dazatynib vs imatynib – scenariusz podstawowy	78
7.2.2 Dazatynib vs imatynib - analiza wrażliwości	86
7.2.3 ██████████	89
8 Dyskusja	90

9	Ograniczenia.....	94
10	Podsumowanie i wnioski.....	96
	Aneksy.....	98
	Aneks 1. P [REDACTED].....	98
	Aneks 2. [REDACTED].....	100
	Aneks 3. [REDACTED] [REDACTED].....	104
	Aneks 4. [REDACTED] [REDACTED].....	113
	Spis tabel.....	123
	Spis rysunków.....	125
	Piśmiennictwo.....	127

Skróty i akronimy

1xd	jeden raz dziennie (dawkowanie)
2xd	dwa razy dziennie (dawkowanie)
AP	faza przyspieszona/akceleracji (ang. <i>accelerated phase</i>)
BMS	Bristol-Myers Squibb
BP	faza kryzy blastycznej/przełomu blastycznego (ang. <i>blast phase</i>)
CCgR	całkowita remisja/odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
CP	faza przewlekła (ang. <i>chronic phase</i>)
DAZ	dzatynib
DN	działania niepożądane
ELN	<i>European LeukemiaNET</i>
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IMA	imatynib
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MP	Medycyna Praktyczna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>the National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIL	nilotynib
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBS	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid/ myelogenous leukemia</i>)
PCgR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>partial cytogenetic response</i>)
PenTAG	<i>the Peninsula Technology Assessment Group</i>
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) w przewlekłej białaczce szpikowej (PBS) w fazie przewlekłej u osób dorosłych nieleczonych wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem) w porównaniu do obecnego standardu leczenia jakim jest imatynib. [REDACTED]

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Zleceniodawcę – [REDACTED]

Służy do przewidywania długofalowego przeżycia chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową leczonych dazatynibem lub imatynibem, lub nilotynibem w pierwszym rzucie leczenia oraz do przewidywania kosztów oraz opłacalności kosztowej terapii. Pozwala na określenie częstości działań niepożądanych, liczby zyskanych lat życia (LYG), liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i całkowitych kosztów leczenia populacji.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy łącznej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Analizowaną populację stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej nieleczeni wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego). W analizie kosztów-użyteczności przyjęto 40-letni (uznany za odpowiadający dożywotniemu) horyzont czasowy. Podstawową analizę przeprowadzono dla dazatynibu 100 mg/1xd w porównaniu z imatynibem 400 mg/1xd w I rzucie leczenia. W schemacie leczenia II rzutu przyjęto stosowanie nilotynibu 400 mg/2xd u wszystkich chorych leczonych wcześniej dazatynibem. W grupie chorych leczonych imatynibem w II rzucie przyjęto stosowanie dazatynibu 100 mg/1xd i nilotynibu 400 mg/2xd, po 50% chorych). Trzeci rzut leczenia stanowiła chemioterapia lub opieka paliatywna.

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty jednostkowe w obydwu scenariuszach przyjęto zgodnie z danymi dostępnymi na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (odpowiadają stanowi faktycznemu na luty 2012 r.).

Dla oszacowania niepewności parametrów analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

analiza kosztów-użyteczności, dazatynib, imatynib, nilotynib, przewlekła białaczka szpikowa

1 Cel pracy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb; DAZ) w przewlekłej białaczce szpikowej (ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, PBS) w fazie przewlekłej (ang. *chronic phase*, CP) u osób dorosłych nieleczonych wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem) w porównaniu do obecnego standardu leczenia, jakim jest imatynib (IMA). [REDACTED]

Problem decyzyjny, zdefiniowany według schematu PICOⁱ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	osoby dorosłe z przewlekłą białaczką szpikową nieleczone wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem);
interwencja (I)	dazatynib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb);
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*).

ⁱ PICO – populacja, interwencja, komparator, wynik (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Strategia analityczna

Ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu. Zaadaptowano model dostarczony przez Zleceniodawcę dotyczący stosowania dazatynibu w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (*CML First-Line Model*). [REDACTED]

Model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz współczynników kosztów-użyteczności i współczynników kosztów-efektywności stosowanych terapii w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej.

Rezultatem modelowania są oczekiwane koszty stosowania dazatynibu [REDACTED] oraz oczekiwane lata życia skorygowane o jakość (QALY) i zyskane lata życia, pozwalające na oszacowanie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) i kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) rozważanych terapii.

ⁱⁱ cykle miesięczne.

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”⁵⁷

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo uwzględniono perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie.ⁱⁱⁱ

iii

4 Horyzont czasowy

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności założono arbitralnie 40-letni horyzont czasowy.^{iv} Ponieważ okres ten przekracza horyzont dostępnych badań klinicznych, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Horyzont ten wydaje się być wystarczająco długim okresem obserwacji, ponieważ przewlekła białaczka szpikowa diagnozowana jest zazwyczaj w wieku 60 lat, a mediana przeżycia wynosi od 4 do 6 lat).^{2,3} Średni czas przeżycia bez leczenia w fazie przewlekłej wynosi około 3 lat, a w przypadku wystąpienia fazy przyspieszonej choroby czy fazy blastycznej nie przekracza zazwyczaj 12 miesięcy. Średni czas przeżycia w nieleczonej kryzysie blastycznej, w której dochodzi do wzrostu komórek blastycznych, odpowiada nieleczonej ostrej białaczce i wynosi kilka tygodni.⁴

Zgodnie z powyższym 40-letni horyzont czasowy analizy odpowiada horyzontowi dożywności.

iv



5 Technika analityczna

[Redacted text block]

v [Redacted text block]

6 Model ekonomiczny

Według praktyki klinicznej w Polsce, programu zdrowotnego i wytycznych polskich oraz europejskich leczenia przewlekłej białaczki szpikowej,^{4,5,19} w pierwszym rzucie leczenia PBS stosuje się imatynib, a w drugim - dazatynib lub nilotynib (patrz [REDACTED]

[REDACTED]. Zgodnie z wynikami niedawno opublikowanych badań dotyczących zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI) II generacji w pierwszym rzucie leczenia PBS (badania DASISION i ENESTnd)^{6,7} istnieją przesłanki do zastosowania tych leków w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej ([REDACTED]

[REDACTED]). W najnowszych wytycznych amerykańskich (wersja 2.2012) uwzględniono wyniki powyższych badań, co spowodowało rozszerzenie opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej Ph+ lub BCR-ABL+ i aktualnie rekomendowane są 3 opcje terapeutyczne w pierwszym rzucie leczenia: IMA 400 mg/1xd, NIL 300 mg/2xd i DAZ 100 mg/1xd.⁸

Prace nad wytycznymi *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) są w trakcie opracowania. Niemniej aktualnie (stan na 13.12.2011 r.) dostępny jest dokument przedstawiony do konsultacji społecznych „*Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document*”, który stanowi wstępne rekomendacje stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. **Zgodnie z tym dokumentem dazatynib i nilotynib zostały uznane za terapie o wyższej skuteczności niż imatynib w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych. Autorzy wskazują, że nie ma wystarczających dowodów naukowych dających możliwość wnioskowania o przewadze któregośkolwiek z inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (tj. dazatynibu lub nilotynibu).** Zgodnie ze wstępnymi rekomendacjami:

- **nilotynib jest rekomendowany** jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu chorych z PBS w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych, pod warunkiem zapewnienie przez producenta leku rabatów uzgodnionych w ramach programu lekowego;
- **imatynib w standardowej dawce jest rekomendowany** jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu chorych z PBS w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych;
- **dazatynib nie jest rekomendowany** jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwszego rzutu chorych z PBS w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia u dorosłych.

Zgodnie z uzasadnieniem NICE, brak pozytywnej rekomendacji dla dazatynibu wynika z braku spełnienia warunku kosztowej efektywności leku, tj. wartość ICER za QALY jest poza zakresem 20 000-30 000 GBP z perspektywy płatnika (tj. *National Health Service*).

Należy podkreślić, że wstępny brak rekomendacji NICE dla dazatynibu wynika z przyjęcia w analizie pełnego kosztu dazatynibu przy koszcie nilotynibu uwzględniającym systemy rabatowania. Wynikiem takiego podejścia były znaczne różnice w kosztowej efektywności obu leków. Powyższe wstępne rekomendacje NICE nie determinują ostatecznego kształtu wytycznych, które zgodnie z zapowiedzią NICE powinny zostać opublikowane w maju 2012 r.

Przewlekła białaczka szpikowa, ze względu na dużą zachorowalność i śmiertelność, stanowi istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. Rocznie w Polsce odnotowuje się ponad 350 nowych przypadków zachorowań. Szczyt zachorowań przypada na 5. dekadę życia (wg Szczeklik 2006 na 4. i 5.).^{4,9} Zgodnie z danymi z USA całkowite względne 5-letnie przeżycie w latach 2001-2007 oszacowano na 57,2%,¹⁰ a ze względu na przewlekły charakter choroby i horyzont czasowy dłuższy niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-żyteczności konieczne jest wykorzystanie podejścia opartego na modelowaniu.

W celu oszacowania opłacalności kosztowej stosowania dazatynibu w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce wykorzystano model dostarczony przez producenta leku, [REDACTED]

Modelowano skuteczność leczenia oraz występowanie (wraz z utratą użyteczności) i koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych (DN). Oszacowane na podstawie badań klinicznych odsetki roczne wystąpienia DN zostały przekształcone w miesięczne ekwiwalenty przy użyciu standardowej formuły i zastosowane u wszystkich pacjentów w modelu we wszystkich cyklach (patrz rozdz. 6.2.2.3). Koszty i wartości utraty użyteczności z powodu działań niepożądanych mają niewielki wpływ na współczynnik kosztów-żyteczności, jednakże ich uwzględnienie jest pożądane w modelu.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1 Opis modelu

[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]

^{vi}W pierwszych 4 latach istnieje możliwość zróżnicowania tych odsetków, a dla okresu od 5. roku leczenia przyjęcia jednej wartości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6.2 Parametry

Wykorzystane w analizie parametry dotyczą: całkowitego przeżycia chorych, przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie, częstości występowania działań niepożądanych i innych zdarzeń (wizyty, hospitalizacje, badania), wartości użyteczności zdrowia oraz kosztów leczenia. Zebrane dane kosztowe przedstawiono zbiorczo w podrozdziale 6.4.1, a szczegółową charakterystykę kategorii kosztów, ich zużycia oraz przyjętych kosztów jednostkowych przedstawiono w rozdz. 6.4 i aneksach (

_____).

6.2.1 Kohorta

W modelu oszacowano odsetek osób żywych w fazie przewlekłej i w stanie po progresji choroby (osobno dla fazy akceleracji i kryzy blastycznej).

Poniżej zebrano metody oszacowania odsetka chorych przebywających w każdym stanie zdrowia w jakimkolwiek zdefiniowanym czasie:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.1.1 Przejścia pomiędzy rzutami leczenia

Odsetek osób w kolejnych rzutach leczenia jest zależny od czasu.

Podstawą do oszacowania odsetka chorych leczonych terapią I, II lub III rzutu są następujące kryteria:

[Redacted text block]

Powyższe kryteria są zgodne z wytycznymi *European LeukemiaNet* z 2009 r. (ELN),¹⁹ *National Comprehensive Cancer Network* (v2.2012)⁸ i Martin 2008.²⁰

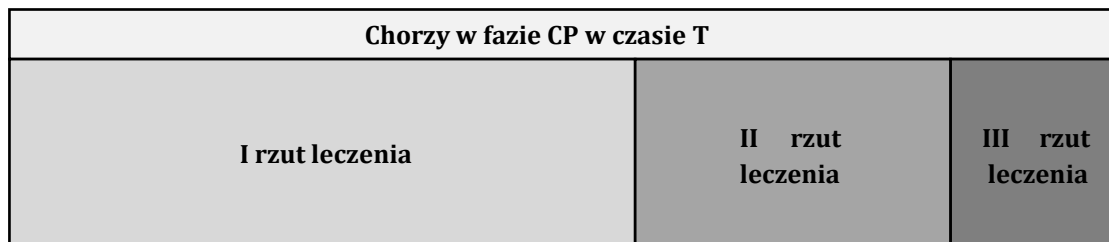
Liczba chorych w fazie przewlekłej jest mniejsza w kolejnych rzutach leczenia PBS. W celu oszacowania odsetka chorych kontynuujących leczenie I rzutu nałożono dane dotyczące odsetka przerwanych terapii I rzutu (skumulowane wszystkie powody) na odsetek chorych w fazie przewlekłej.

W celu oszacowania liczby chorych, którzy przerwali leczenie zarówno I, jak i II rzutu (odsetek osób, którzy przeszli do III rzutu leczenia), odsetek chorych, którzy przerwali stosowania terapii II rzutu (skumulowane wszystkie powody) nałożono na pacjentów, którzy przerwali leczenie I rzutu.

Przyjęty odsetek chorych w II rzucie leczenia wynika z różnicy powyższych oszacowań.

Schemat przedstawiający rozkład chorych leczonych różnymi rzutami terapii w fazie przewlekłej przedstawiono na poniższej rycinie.

Ryc. 3. Schemat przedstawiający rozkład chorych leczonych kolejnymi rzutami terapii w fazie przewlekłej choroby.



Do przyczyn przerwania leczenia należy zarówno niepowodzenie leczenia, jak i przedwczesne przerwanie leczenia w wyniku decyzji pacjenta/lekarza, wystąpienia działań niepożądanych, naruszenia protokołu i utraty z obserwacji.

Wartości użyte w modelu dotyczące odsetka przerwania leczenia I i II rzutu przyjęto na podstawie badania DASISION i publikacji Martin 2008.^{6,20}

Definicje kategorii odpowiedzi na leczenie zastosowane w modelu zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 2. Definicje odpowiedzi na leczenie użyte w modelu.

Kategoria	Definicja
całkowita odpowiedź	CCgR (0% metafaz Ph+) w 12. m-cu leczenia
częściowa odpowiedź	PCgR ($\leq 35\%$ metafaz Ph+) w 12. m-cu leczenia

Kategoria	Definicja
niewprowdzenie leczenia*	dotyczy kategorii odpowiedzi na leczenie mniejszych niż PCgR (tj. >35% metafaz Ph+) w 12. m-cu leczenia

Ph+ - chromosom Philadelphia;

* sposób obliczania: 1 – całkowita odpowiedź – częściowa odpowiedź.

6.2.1.2 Przeżycie całkowite

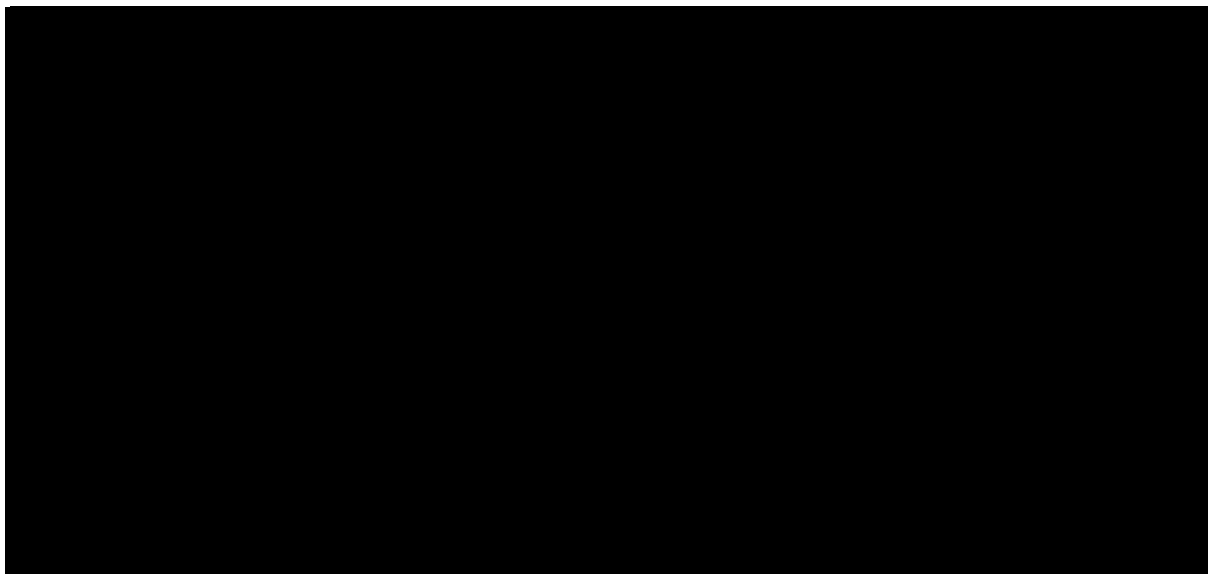
[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



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

Należy zwrócić uwagę na fakt, że prawdopodobnie chorzy randomizowani do badań klinicznych są młodszy i zdrowsi niż chorzy z daną chorobą w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej. Mediana wieku chorych w badaniu DASISION wynosiła 46 lat dla grupy DAZ i 49 lat dla IMA. Oznacza to, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że wszystkie zgony obserwowane w tym badaniu były związane z PBS.

Z tego powodu uwzględniono również umieralność ze względu na wiek i płeć, niezwiązaną z PBS, na podstawie tablic trwania życia z 2010 r. (dane według Głównego Urzędu Statystycznego)²³ Wartości te uwzględniane są w każdym cyklu jako wartości dodatkowe do przeżycia związanego z chorobą. W wyniku takiego podejścia w pierwszych kilku cyklach następuje podwójne liczenie części zgonów, jednakże ze względu na młody wiek początkowy chorych w modelu, efekt ten wydaje się mieć minimalny wpływ na przewidywane przeżycie (oraz współczynnik kosztów-użyteczności).

6.2.1.3 Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]

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

[Redacted]

6.2.2 Wyniki zdrowotne

6.2.2.1 Odpowiedź na leczenie

Leczenie pierwszego rzutu

Pierwotnym źródłem danych dotyczących odpowiedzi na leczenie I rzutu był przegląd systematyczny i [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

6.2.2.2 Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia ze względu na niepowodzenie leczenia w 12. i 18. m-cu leczenia

Leczenie pierwszego rzutu

Zgodnie z wytycznymi *European LeukemiaNET* (ELN) chorzy z CCgR w 12. m-cu powinni kontynuować dotychczasowe leczenie.^{19,36} Zgodnie z tymi wytycznymi chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, powinni przejść do II rzutu leczenia. [REDACTED]

Według danych z badania DASISION około 16% chorych leczonych DAZ nie odpowiedziało na leczenie. U chorych, u których wystąpiła jakakolwiek forma odpowiedzi, około połowa zmieniła leczenie (rozpoczęła terapię II rzutu). [REDACTED]

Leczenie drugiego rzutu

Na podstawie opinii ekspertów z Wielkiej Brytanii założono, że przerwanie leczenia drugiego rzutu zależy od wyboru leczenia I rzutu. Leczenie II rzutu TKI drugiej generacji stosowane po leczeniu DAZ w I rzucie może być uznane jako leczenie podtrzymujące (ang. *holding treatment*) i chorzy będą na tym leczeniu przez krótki okres. Z kolei w przypadku leczenia II rzutu TKI drugiej generacji po IMA w I rzucie leczenia klinicyści nie są skłonni do przerywania leczenia, ponieważ jedyną opcją leczniczą pozostaje wtedy przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Przerwanie leczenia niezwiązane z niepowodzeniem leczenia

Przedwczesne przerwanie leczenia I rzutu

Pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi związanego z leczeniem IMA, stosowanie IMA związane jest z istotnym problemem nietolerancji leku i powstawaniem oporności na IMA.³⁷ Szacuje się, że ok. 20-30% chorych leczonych IMA wymaga dodatkowego leczenia.^{14,38} W badaniu Druker 2006 raportowano przerwanie leczenia z innych przyczyn niż progresja choroby w każdym kolejnym roku terapii.¹⁴

Parametry dotyczące odsetka chorych, którzy przegrali leczenie I rzutu pochodzą z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.2.2.3 Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem

Z zastosowaniem TKI wiążą się głównie niepożądane działania hematologiczne, które mają wpływ na koszty leczenia i jakość życia pacjentów stosujących różne TKI.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

6.3 Użyteczność

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

6.4 Zużycie zasobów

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie dedykowanego badania ankietowego, którym objęto 3 lekarzy specjalistów w dziedzinie chorób wewnętrznych i hematologii, którzy w praktyce klinicznej zajmują się leczeniem chorych na PBS:

[Redacted text]

[Redacted text]

Zużycie zasobów w zależności od fazy choroby i odpowiedzi na leczenie

W poniższej tabeli zestawiono częstość wystąpienia określonego zdarzenia w ciągu 1 miesiąca u jednego chorego przebywającego w określonych stanach. Miesięczne wartości dotyczące zużycia zasobów w zależności od fazy choroby i odpowiedzi na leczenie ustalono na podstawie wartości rocznych podanych przez polskich specjalistów w dziedzinie hematologii w badaniu ankietowym.

[Redacted text]

Tab. 14. Zużycie zasobów w zależności od fazy choroby i odpowiedzi na leczenie – wartości użyte w modelu (dotyczą okresu 1 m-ca).

* [Redacted text block]

Przeszczepienie komórek macierzystych szpiku

Wynikiem rozpowszechnienia stosowania TKI pierwszej i drugiej generacji u chorych z PBS było zmniejszenie częstości wykonywania przeszczepienia komórek macierzystych szpiku jako opcji leczenia I lub II rzutu.⁵¹ Jednakże, zgodnie z wytycznymi *European LeukemiaNET*, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku jest zalecane u chorych w fazach AP/BP po niepowodzeniu leczenia TKI w II rzucie.¹⁹

Zgodnie z badaniem ankietowym przeprowadzonym w Polsce, w III rzucie leczenia u 40% chorych w fazie przed progresją choroby oraz u 33% w fazie po progresji choroby wykonuje się przeszczepienie komórek macierzystych szpiku.

Do zużytych zasobów związanych z monitorowaniem chorego po przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku według opinii polskich ekspertów należą:

[Redacted text block]

Zużycie zasobów związanych z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku w ciągu 12 miesięcy (oraz koszty w przeliczeniu na miesiąc z perspektywy płatnika i wspólnej, tj. płatnika i chorego) przedstawiono w aneksie 1.

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.4.1 Parametry kosztowe

[REDACTED]

W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto następujące wyceny punktowe:

- wycena punktu szpitalnego – 52 PLN (dotyczy również leczenia onkologicznego i programów terapeutycznych);
- wycena substancji czynnej podawanej w ramach chemioterapii/programu terapeutycznego – 10 PLN;
- wycena punktu ambulatoryjnego – 10 PLN.

[REDACTED]

Koszty leków refundowanych przypisano na podstawie wykazu cen leków refundowanych (z uwzględnieniem podziału na koszt ponoszony przez NFZ oraz koszt łączny - ponoszony przez NFZ i pacjenta),⁵⁵ a leków nierefundowanych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP, stan na 05.01.2012 r.).⁵² [REDACTED]

[REDACTED]

6.4.1.1 Koszt substancji czynnych

Dawkowanie i koszty jednostkowe (oraz ich źródła) inhibitorów kinazy tyrozynowej użyte w celu parametryzacji modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED TABLE]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tab. 17. Dawkowanie i koszty jednostkowe inhibitorów kinazy tyrozynowej.

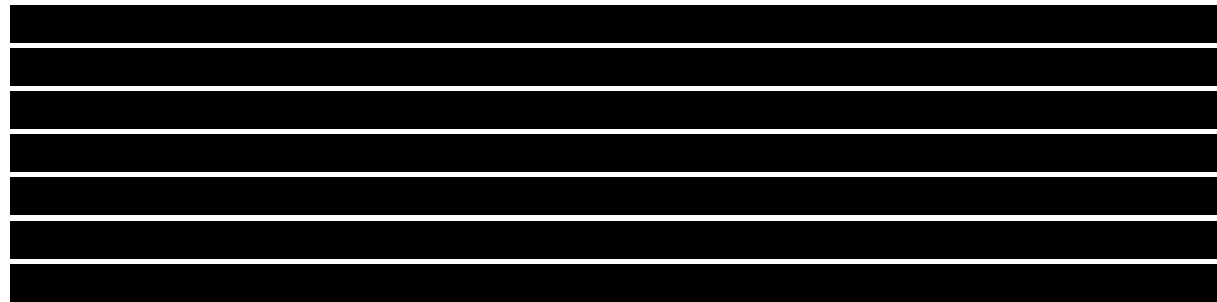
Tytuł				
Kolumny				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

6.4.1.2 Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych opracowano na podstawie postępowania leczniczego wg opinii lekarskiej i kosztów przypisanych poszczególnym procedurom, lekom, wizytom i hospitalizacjom stosowanym w ramach leczenia danego DN.

W poniższej tabeli zestawiono koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych oszacowanych na podstawie zużycia wskazanego w badaniu ankietowym. Na podstawie przeprowadzonej ankiety oszacowano koszty leczenia DN w fazie przewlekłej choroby.

This section contains a table that has been completely redacted with black bars.This section contains a table that has been completely redacted with black bars.This section contains a table that has been completely redacted with black bars.This section contains a large table that has been completely redacted with black bars.

6.4.1.3 Pozostałe koszty

W celu oszacowania kosztów wizyt, hospitalizacji, wykonywanych badań, zabiegów itp. należało określić zużycie tych zasobów przypadające na jednego pacjenta. Zużycie zasobów przez pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie lub nie odpowiedzieli na nie, zarówno w fazie przewlekłej PBS, jak i w fazie przyspieszonej/kryzy blastycznej oraz zużycie zasobów w III rzucie leczenia PBS (przed i po progresji choroby oraz leczenie jak w ostrej białaczce szpikowej) określono również na podstawie wspomnianego badania ankietowego.

Zużycie zasobów w zależności od fazy choroby i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 14 w rozdziale 6.4., a koszty jednostkowe zużytych zasobów zebrano w poniższej tabeli.

Nie rozpatrywano kosztów związanych z nieobecnością w pracy (kosztów pośrednich), co wynika z przyjętej perspektywy analizy.

[Redacted text block]

Koszty leczenia III rzutu

Ogólne zużycie zasobów w III rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej przed progresją i po progresji choroby przedstawiono w tabeli 15. w rozdziale 6.4 Szczegółowo przedstawiono zużycie zasobów i koszty jednostkowe związane z leczeniem III rzutu w Aneks 2. Leczenie III rzutu – zużycie zasobów i koszty jednostkowe.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]		
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.5 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, przyjęto stopę dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.⁵⁷

W analizie wrażliwości przyjęto następujące stopy dyskontowe:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

6.6 Walidacja modelu

Model wykorzystany w niniejszej analizie opiera się na wcześniej opracowanym modelu, który został następnie zaadoptowany do polskich warunków.

Walidację zewnętrzną przeprowadzono na podstawie zidentyfikowanych opracowań wtórnych.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dazatynibu w przewlekłej białaczce szpikowej przedstawiono w tabelach: 21-23, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 08 lutego 2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (K.G., W.W.).

Pomimo poszukiwania badań dotyczących stosowania dazatynibu w I rzucie leczenia PBS, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnego rzutu leczenia.

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dazatynibu w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 08.02.2012 r.

■	████████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████████████████████	████
■	████████████████████████	████
■	████████████████████████████████	████
■	████████████████████████████	████
■	████████████████████████████████	████
■	████████████████████████	████
■	████████████████	████

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

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dazatynibu w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 08.02.2012 r.

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

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dazatynibu w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 08.02.2012 r.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono raport NICE dotyczący stosowania dazatynibu, nilotynibu i imatynibu w standardowej dawce w I rzucie leczenia PBS (przegląd systematyczny i analiza ekonomiczna; NICE udostępnił również dokument przedstawiony do konsultacji społecznych „*Leukemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appra-*

isal consultation document”, który stanowi wstępne rekomendacje stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej).^{18,58} W bazie *Centre for Reviews and Dissemination* odnaleziono również raport oceny technologii medycznych z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu w I rzucie leczenia PBS wykonany przez austriacką agencję oceny technologii medycznych w kooperacji z polską agencją oceny technologii medycznych (AOTM), jednakże nie dotyczy on analizy kosztów-użyteczności stosowania dazatynibu (podano jedynie koszty miesięcznej terapii w Austrii w odniesieniu do kosztu substancji czynnej – 4 457 EUR dla DAZ i 2 700 EUR dla IMA).⁵⁹

Odnaleziono również raport *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) dotyczący analizowanego problem (porównanie DAZ z IMA).⁶⁰

Zestawienie włączonych opracowań znajduje się w poniższej tabeli.

Tab. 24. Zestawienie włączonych opracowań dotyczących kosztów-użyteczności DAZ w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Badanie	Komentarz
NICE 2011 ¹⁸	raport HTA z wynikami przeglądu systematycznego literatury dla dazatynibu, imatynibu i nilotynibu wykonany przez NICE
PBAC 2011 ⁶⁰	raport podsumowujący analizę HTA wykonaną przez firmę Bristol-Myers Squibb Pty Ltd dla dazatynibu w I rzucie leczenia PBS

Wyniki z raportów NICE 2011 i PBAC 2011, dotyczące analizy kosztów użyteczności dazatynibu 100 mg/1xd w I rzucie leczenia PBS w porównaniu z IMA 400 mg/1xd przedstawiono w poniższej tabeli.

Zgodnie z wynikami raportu NICE (na podstawie modelu *the Peninsula Technology Assessment Group*),¹⁸ DAZ nie był kosztowo-efektywny w porównaniu z IMA przy założeniu progu opłacalności w zakresie 20 000-30 000 GBP/QALY. Jednakże w raporcie podkreślono, że oszacowanie kosztów-efektywności DAZ związane jest z wysoką niepewnością wyników z powodu charakteru choroby i dostępnych wyników klinicznych. Niepewność dotyczy głównie wpływu na długofalowe przeżycie chorych oraz kolejnych rzutów leczenia PBS.

Tab. 25. Wyniki analiz ekonomicznych dotyczących stosowania DAZ vs IMA w I rzucie przewlekłej białaczki szpikowej na podstawie raportów oceny technologii medycznych.

PBAC ⁶⁰	NICE 2011 (PenTAG) ¹⁸	Model BMS ¹⁸
ICER w zakresie (niepewność wyników): 15 000 USD/QALY - 45 000 USD/QALY	262 000 GBP/QALY – 460 000 GBP/QALY	pierwotny model BMS: 26 000 GBP/QALY
analiza wrażliwości wykazała, że model był najbardziej wrażli-	(deterministyczne analizy wrażliwości: 82 000 GBP/QALY –	skorygowany model BMS ze względu na błędy w formułach:

Przeżycie całkowite

W kilku z wcześniej opublikowanych opracowaniach ekonomicznych stosowania TKI pierwszej lub drugiej generacji w PBS zastosowano dożywotni horyzont czasowy.^{3,17,61,62,63,64,65}

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Przewidywany niezdykontowany czas przeżycia całkowitego pacjentów w poszczególnych rzutach leczenia jest zgodny z przyjętym w poprzednich modelach, m.in. wartości w modelu są zbliżone do wartości [Redacted]

[Redacted]

Odsetek chorych w fazie przewlekłej w różnych momentach czasowych

W analizie Druker 2006, dotyczącej odpowiedzi chorych na leczenie po 5 latach otrzymywania terapii, 69% wszystkich pacjentów randomizowanych do grupy leczonej imatynibem wciąż otrzymywało imatynib.¹⁴ 10% pacjentów otrzymywało 600 mg imatynibu dziennie – dawka wysoka (np. przyjmowana w II rzucie leczenia). Najbardziej właściwe wyjściowe dane kliniczne modelu, które mogą być porównane z tą liczbą to odsetek pacjentów w fazie przewlekłej w 60. miesiącu leczenia terapią pierwszego lub drugiego rzutu (61,8%). Różnica ta może być spowodowana głównie przyjęciem założenia 10% odsetka przerwania leczenia na rok dla IMA. Należy zauważyć jednak, że liczby te nie są bezpośrednio porównywalne, ponieważ pacjenci mogą być teoretycznie w fazie przewlekłej w badaniu IRIS, ale nie otrzymywać już imatynibu. Walidacja polega więc na fakcie, że prognozowana wartość w modelu nie powinna być niższa niż raportowana w publikacji Druker 2006, co spełnione jest w analizowanym modelu.¹⁴

Czas leczenia

[Redacted text block]

Progresja do fazy akceleracji/kryzy blastycznej

Porównanie wartości przewidywanych z wartościami obserwowanymi w badaniach klinicznych ze względu na możliwe różnice w odsetkach progresji w obserwacji krótko- i długofalowej, było w momencie tworzenia modelu ograniczone. W momencie tworzenia modelu dostępny był abstrakt konferencyjny Shah 2010 z wynikami dla okresu 18 miesięcy z badania DASISION, zgodnie z którymi u 2,3% chorych nastąpiła progresja choroby.⁴⁰ Odpowiednia wartość w modelu wynosi 2,34%, co wskazuje na dobre właściwości predykcyjne modelu dla tego punktu.

[Redacted text block]

Zgodnie z wynikami dostępnej obecnie (stan na 01.01.2012 r.) obserwacji przedłużonej (do 24 miesięcy) z badania DASISION, progresję choroby raportowano u: 2,3% leczonych DAZ i u 4,6% leczonych IMA.⁶⁶ Wysokie odsetki progresji choroby dla IMA, wskazują, że przyjęte w modelu założenia są założeniami konserwatywnymi i działają na korzyść komparatora.

Czas przebywania w fazie akceleracji/kryzy blastycznej

[REDACTED]

7 Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ix [Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

Według praktyki klinicznej, programu zdrowotnego i wytycznych polskich oraz europejskich, w pierwszym rzucie leczenia farmakologicznego przewlekłej białaczki szpikowej stosuje się imatynib, a dazatynib i nilotynib należą do terapii stosowanych w drugim rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.^{4,5,19} Na podstawie najnowszych wyników z randomizowanych badań klinicznych oba inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji mogą być potencjalnie rozważane jako leki I rzutu (uzyskały większy odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 12. miesiącu niż imatynib). Brak wskazania ich w dotychczasowych wytycznych mógł być związany z brakiem dowodów naukowych w momencie ich publikowania. W najnowszych wytycznych amerykańskich (wersja 2.2012) uwzględniono już wyniki tych badań, w efekcie czego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej Ph+ lub BCR-ABL+ rekomendowane są 3 opcje terapeutyczne w pierwszym rzucie leczenia: IMA 400 mg/1xd, NIL 300 mg/2xd i DAZ 100 mg/1xd.⁸ W trakcie opracowania są wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Obecnie (13.12.2011 r.) dostępny jest dokument przedstawiony do konsultacji społecznych „*Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document*”, który stanowi wstępne rekomendacje stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Dazatynib i nilotynib zostały uznane za terapie o wyższej skuteczności niż imatynib w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych. Autorzy wskazują, że nie ma wystarczających dowodów naukowych dających możliwość wnioskowania o przewadze któregośkolwiek z inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (tj. dazatynibu lub nilotynibu).

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Dożywotni horyzont jest często zalecany przez autorytety z dziedziny wyceny i refundacji i jest odpowiedni jako założenie w scenariuszu podstawowym. Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.⁵⁷

Korzyści dla chorego związane z leczeniem dazatynibem wykraczają poza zakres niniejszej analizy. Obejmują również koszty utraty produktywności związane z chorobą i wy-

stępującymi w jej przebiegu działaniami niepożądanymi, dlatego można przypuszczać, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności oceniane z perspektywy społecznej w rzeczywistości byłyby niższe. Co więcej, należy pamiętać o dużym odsetku niepowodzeń terapii imatynibem w pierwszym rzucie leczenia - ok. 30% chorych w ciągu 5 lat przerywa leczenie pierwszego rzutu imatynibem, m.in. z powodu nietolerancji tego leku lub oporności na leczenie imatynibem.^{14,67} Podniesienie dawki imatynibu w celu przeciwdziałaniu oporności na imatynib wiąże się z małym prawdopodobieństwem przyniesienia korzyści u chorych z niepowodzeniem leczenia w odniesieniu do odpowiedzi hematologicznej oraz u tych, którzy nie osiągnęli odpowiedzi cytogenetycznej podczas leczenia standardową dawką imatynibu.⁶⁸ Problemem związanym z leczeniem chorych z przewlekłą białaczką szpikową może być również niestosowanie się do zaleceń lekarskich, na które wpływa m.in. częstość podawania leków (dazatynib podawany jest w pierwszym i drugim rzucie leczenia raz dziennie).

Koszty i wartości utraty użyteczności z powodu działań niepożądanych mają niewielki wpływ na współczynnik kosztów-efektywności, jednakże ich uwzględnienie jest pożądane w modelu, jako że często pojawia się wiele dyskusji na temat działań niepożądanych zarówno w badaniach klinicznych, jak i analizach ekonomicznych opartych na badaniach klinicznych. Dlatego ważne jest, aby pokazać wpływ działań niepożądanych na wyniki w analizie ekonomicznej.

9 Ograniczenia

Wszystkie wartości parametrów modelu, dla których były dostępne opublikowane dane, zostały przyjęte zgodnie z publikacjami. Jednakże stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji w I rzucie przewlekłej białaczki szpikowej, jest nowym elementem schematu terapeutycznego i brak jest długofalowych wyników obserwacji (w momencie tworzenia modelu nie były dostępne jeszcze wyniki dotyczące 24-miesięcznego okresu obserwacji chorych z badania DASISION).⁶⁶ Stąd, konieczność modelowania i przyjęcia odpowiednich założeń. [REDACTED]

Oczekiwana długość życia chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej wynosi kilka lat, z których większość chory spędzą w przewlekłej (wczesnej) fazie choroby. [REDACTED]

Ograniczeniem wykorzystanych danych (dotyczących skuteczności leczenia) jest brak uwzględnienia wyników z 24-miesięcznego okresu obserwacji z badań DASISION,⁶ które były niedostępne w momencie tworzenia modelu i ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z wynikami analizy klinicznej odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. miesiącu w badaniu DASISION wyniósł 76,83% w ramieniu dazatynibu i 66,15% w ramieniu imatynibu (odpowiednio: 79,92% i 73,85% w 24. miesiącu).⁶⁶ Metaanaliza Mealing 2010 dotyczy szeregu dodat-

kowych źródeł poza badaniem DASISION ze względu na zastosowane porównania pośrednie, nieograniczone tylko do inhibitorów kinazy tyrozynowej. Należy zauważyć, że wartości skuteczności poszczególnych terapii oraz metodyka ich oszacowania zostały pozytywnie zweryfikowane przez NICE. Alternatywne wartości skuteczności (odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w 12. miesiącu na podstawie badania DASISION) analizowano w ramach analizy wrażliwości.

Zaletą analizy jest precyzyjne oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii specjalistów w dziedzinie chorób wewnętrznych i hematologii, z 3 niezależnych ośrodków (w tym dwóch akademickich).

Nie zidentyfikowano ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych. [REDACTED]

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych z badania DASISION⁶ (wyników dotyczących skuteczności, częstości występowania działań niepożądanych) bezpośrednio porównującego stosowanie dazatynibu z imatynibem w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

10 Podsumowanie i wnioski

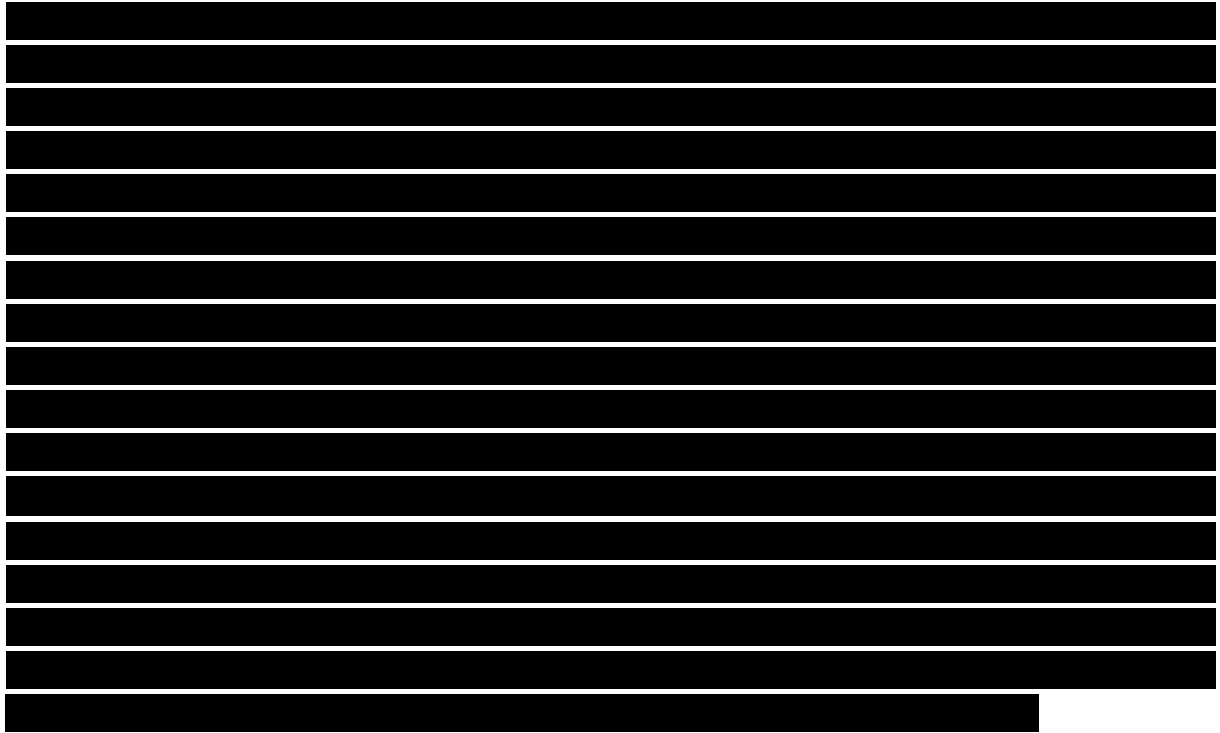
W celu oceny ekonomicznej dazatynibu w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u osób dorosłych nieleczonych wcześniej farmakologicznie zastosowano model ekonomiczny dostarczony przez Zleceniodawcę. Zastosowany w niniejszej analizie model służy do przewidywania długofalowego przeżycia chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową leczonych dazatynibem lub imatynibem w pierwszym rzucie leczenia oraz do przewidywania kosztów oraz opłacalności kosztowej terapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tab. 46. Koszty jednostkowe w ramach opieki paliatywnej stosowanej w III rzucie leczenia.

[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]

Tab. 47. Dawkowanie i koszty jednostkowe leków w ramach leczenia jak w ostrej białaczce szpikowej stosowanego w III rzucie leczenia.

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

Aneks 4. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej inhibitorami kinazy tyrozynowej – badanie ankietowe

Poniżej przedstawiono wzór badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich specjalistów w dziedzinie hematologii, których poproszono o określenie zużycia zasobów medycznych w ramach leczenia przeciętnego chorego z przewlekłą białaczką szpikową lub o zweryfikowanie wartości zgodnych z opinią ekspertów z Wielkiej Brytanii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

Sekcja 3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Sekcja 4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Istotne działanie niepożądane



[Redacted content]

Piśmiennictwo

- ¹ Botteman M, Stephens J, Coombs J. Projecting the long-term survival of newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving nilotinib or imatinib. 15th Congress of EHA 2010;abstrakt 0832.
- ² The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Issues in Emerging Health Technologies. Imatinib Mesylate for Chronic Myeloid Leukemia: What Do We Really Know? 2002;42. http://www.cadth.ca/media/pdf/192_imatinib_cetap_e_PDF [stan na 29.09.2009 r.].
- ³ Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004; 8(28):1-120.
- ⁴ Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2011. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- ⁵ Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*, 2009;40(2):225-32.
- ⁶ Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Hugué F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-70.
- ⁷ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
- ⁸ NCCN Practice Guidelines in Oncology. NCCN Practice Guidelines in Oncology Version 2.2012 Updates Chronic Myelogenous Leukemia, <http://www.nccn.org> [stan na 14.02.2012 r.].
- ⁹ Szczeklik A. (red.), Choroby wewnętrzne, tom II, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006. Hellmann A, Prejzner W. Przewlekła białaczka szpikowa.
- ¹⁰ Chronic Myeloid Leukemia – SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html> [stan na 13.12.2011 r.].
- ¹¹ Mealing S, Scott D. Development of a simplified cost-effectiveness model of first line dasatinib in CML. *Oxford Outcomes* 2010. Aktualizacja 2011.
- ¹² O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2003;384(11):994-1004.

- ¹³ Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: Historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006;108(5):1478-84.
- ¹⁴ Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2006;355(23):2408-17.
- ¹⁵ Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Müller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA; IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23(6):1054-61.
- ¹⁶ Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine* 2002;346(9):645-52.
- ¹⁷ Ghatnekar O, Hjalte F, Tayloe M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib - a Swedish model application. *Acta Oncol* 2010; 49(6):851-8.
- ¹⁸ Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter 2011. NICE. www.nice.org.uk [stan na 15.12.2011 r.]
- ¹⁹ Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6041-51.
- ²⁰ Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG, Foroni L, Rezvani K, Bua M, Dazzi F, Pavlu J, Klammer M, Kaeda JS, Goldman JM, Apperley JF. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008;112(12):4437-44.
- ²¹ Collett D. Modelling survival data in medical research. Chapman & Hall/ CRC; 2003.
- ²² Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet* 1995;345(8962):1392-7.
- ²³ Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm [stan na 05.01.2012 r.]

- ²⁴ Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J, Davis C. Comparative efficacy of first line treatment of chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando 2010, poster III-215.
- ²⁵ Peninsula Technology Assessment Group. Dasatinib and Nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: A systematic review and economic evaluation. 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12029/46136/46136.pdf> [stan na 16.01.2012 r.].
- ²⁶ Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110(12):4005-11.
- ²⁷ Sakamaki H, Ishizawa K-I, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009;89(3):332-41.
- ²⁸ Fabarius A, Haferlach C, Muller MC, Erben P, Lahaye T, Giehl M et al. Dynamics of cytogenetic aberrations in Philadelphia chromosome positive and negative hematopoiesis during dasatinib therapy of chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure. *Haematologica* 2007;92(6):834-7.
- ²⁹ Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303-9.
- ³⁰ Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354(24):2542-51.
- ³¹ Kim DH, Kamel-Reid S, Chang H, Sutherland R, Jung CW, Kim HJ et al. Natural killer or natural killer/T cell lineage large granular lymphocytosis associated with dasatinib therapy for Philadelphia chromosome positive leukemia. *Haematologica* 2009;94(1):135-9.
- ³² Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim D-W, Cortes J, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111(4):1834-9.
- ³³ Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, 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):3204-12.
- ³⁴ Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias.[see comment]. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531-41.
- ³⁵ Tojo A, Usuki K, Urabe A, Maeda Y, Kobayashi Y, Jinnai I et al. A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL. *Int J Hematol* 2009;89(5):679-88.

- ³⁶ Bacarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(suppl 4): iv105-7.
- ³⁷ Frame D. New strategies in controlling drug resistance. *J Managed Care Pharmacy* 2007;13(8 suppl A):S13-7.
- ³⁸ Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: an historical perspective. *Hematol* 2008; Am Soc Hematol Educ Program 418.
- ³⁹ Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
- ⁴⁰ Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA. Four-year follow-up of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) receiving 100 mg of dasatinib once daily. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 6512).
- ⁴¹ Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F 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):3540-6.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Cortes JE, Bacarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):424-30.
- ⁴⁴ Bristol-Myers Squibb. Dasatinib, high dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. 2009. NICE WaveR. AIC.
- ⁴⁵ Szabo SM, Levy AR, Davis C, Cortes J et al.. A multinational study of health state preferences values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value in Health* 2010;13(1):103-11.
- ⁴⁶ Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC). *Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, high dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation 2011.*
- ⁴⁷ Erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer NICE technology appraisal guidance 162 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA162Guidance.pdf> [stan na 15.02.2012 r.].
- ⁴⁸ Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG). Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer: Evidence review group report. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11714/35177/35177.pdf> 2006 [stan na 31.05.2011 r.], <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1640.pdf> [stan na 13.01.2012 r.].
- ⁴⁹ Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;62(3):374-80.

- ⁵⁰ Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th Annual European Congress; 2006:abstract.
- ⁵¹ Giralt SA, Arora M, Goldman JM, Lee SJ, Maziarz RT, McCarthy PL, Sobocinski KA, Horowitz MM. Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematol* 2007;137:461-7.
- ⁵² Indeks Leków MP. <http://indeks.mp.pl/> [stan na 09.02.2012 r.].
- ⁵³ Uchwała Nr 18/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4590> [stan na 05.01.2012 r.].
- ⁵⁴ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/> [stan na 19.12.2011 r.].
- ⁵⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4742> [stan na 05.01.2012 r.].
- ⁵⁶ Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl [stan na 15.05.2012 r.].
- ⁵⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. [stan na 04.08.2010 r.].
- ⁵⁸ Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document. the National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/15/Consultation/DraftGuidance> [stan na 08.02.2012 r.].
- ⁵⁹ Hintringer K. Dasatinib (Sprycel®) for the 1st-line treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment (LBI-HTA). DSD: Horizon Scanning in Oncology 17. 2011. http://eprints.hta.lbg.ac.at/910/1/DSD_HSO_Nr.17.pdf [stan na 08.02.2012 r.].
- ⁶⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dasatinib, tablets, 20 mg, 50 mg, 70 mg and 100 mg, Sprycel® - July 2011. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/57766C5AD870C394CA25793400117D26/\\$File/Dasatinib%20SPRYCEL%20Bristol%20Myers%20Squibb%20PSD%206-3%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/57766C5AD870C394CA25793400117D26/$File/Dasatinib%20SPRYCEL%20Bristol%20Myers%20Squibb%20PSD%206-3%202011-07%20FINAL.pdf) [stan na 08.02.2012 r.].
- ⁶¹ Breitscheidel L. Cost utility of allogeneic stem cell transplantation with matched unrelated donor versus treatment with imatinib for adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia. *Journal of Medical Economics* 2008;11(4):571-84.

- ⁶² Garside R, Round A, Dalziel K, Stein K, Royle P. The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2002;6(33).
- ⁶³ Warren E, Ward S, Gordois A, Scuffham P. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Clinical Therapeutics* 2004;26(11):1924-33.
- ⁶⁴ Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, Schulman KA. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2008;26(5):435-46.
- ⁶⁵ Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2004;101(11):2574-83.
- ⁶⁶ Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Kassack Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011 Dec 9.
- ⁶⁷ Hellmann A, Hołowiecki W, Jędrzejczak WW, Robak T, Skotnicki A, Góra-Tybor J, Majewski M, Warzocha K. Aktualne uzgodnienia dotyczące stosowania dazatynibu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową lub ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Ph. *Acta Haematologica Polonica*, 2007;38 (1):123-38.
- ⁶⁸ Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N, Wierda WG, Faderl S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Rios MB, Cortes J. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood*. 2009;113(10):2154-60.
- ⁶⁹ De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
- ⁷⁰ Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113:6315-21.
- ⁷¹ Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114:462. abstract.
- ⁷² Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2005;11:3425-32.

⁷³ Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response AT the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:3037-42.

⁷⁴ Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006;107:4250-6.

⁷⁵ Paschka P, Muller MC, Merx K, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha: low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia* 2003;17:1687-94.

**Dazatynib (Sprycel®)
w pierwszym rzucie leczenia
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Warszawa

luty 2012

Autorzy raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Wypiańskiego 4 lok. 5, 01-577 Warszawa
tel./fax +48 22 633 30 02, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel: (+48 22) 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Sebastian Schubert
sebastian.schubert@bms.com
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel: (+48 22) 579 66 66

Cytowanie:

[REDACTED]

[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb), nilotynibu (Tasigna®, Novartis) i imatynibu (Glivec®, Novartis) w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBS) w ramach programu lekowego.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono chorych rozpoczynających terapię w danym roku. Dane dotyczące liczby chorych włączanych każdego roku do programu terapeutycznego (lekowego) przyjęto na poziomie 350 chorych – zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ.

Scenariusz istniejący pokrywa się z aktualnie obowiązującym programem terapeutycznym NFZ (tj. stosowanie imatynibu w I rzucie leczenia PBS, a dazatynibu i nilotynibu w II rzucie), podczas gdy w scenariuszu nowym założono rozszerzenie I rzutu leczenia o dazatynib i nilotynib.

Udział poszczególnych inhibitorów w I rzucie leczenia PBS w nowym scenariuszu założono [REDACTED]

[REDACTED] Udział dazatynibu i nilotynibu w II rzucie leczenia PBS oszacowano w oparciu o dane NFZ.

Dawkowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej przyjęto zgodnie z programem terapeutycznym NFZ leczenia przewlekłej białaczki szpikowej i charakterystykami produktów leczniczych (w I rzucie: imatynib 442 mg/d, dazatynib 100 mg/d, nilotynib 600 mg/d, w II rzucie: dazatynib 106 mg/d, nilotynib 800 mg/d). Zgodnie z dostępnymi danymi przyjęto, że 85% chorych z PBS znajduje się w fazie przewlekłej choroby, 9% w fazie przyspieszonej i 6% w fazie kryzy blastycznej.

Skuteczność leczenia I rzutu i związane z nim prawdopodobieństwa przejść do leczenia II rzutu określono na podstawie zaktualizowanych wyników przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Mealing 2010, wykorzystanych w modelu ekonomicznym dotyczącym kosztów-żyteczności dazatynibu w I rzucie leczenia PBS [REDACTED]

Koszty jednostkowe oszacowano w oparciu o obowiązujący „Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych”.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów użytych w analizie przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

dazatynib, imatynib, nilotynib, przewlekła białaczka szpikowa, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Skróty i akronimy

1xd	jeden raz dziennie (dawkowanie)
2xd	dwa razy dziennie (dawkowanie)
AP	faza przyspieszona/akceleracji (ang. <i>accelerated phase</i>)
BP	faza kryzy blastycznej/przełomu blastycznego (ang. <i>blast phase</i>)
CCgR	całkowita remisja/odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
CP	faza przewlekła (ang. <i>chronic phase</i>)
DAZ	dazatynib
IMA	imatynib
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIL	nilotynib
PBS	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid/ myelogenous leukemia</i>)
■	■
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Skróty i akronimy	9
Spis treści	10
1 Cel analizy	12
2 Analiza wpływu na budżet	14
2.1 Populacja	14
2.2 Perspektywa	14
2.3 Horyzont czasowy analizy	15
2.4 Scenariusze	15
2.5 Parametry	17
2.5.1 Udział w rynku dazatynibu i nilotynibu	18
2.5.2 Dawkowanie leków	18
2.5.3 Skuteczność leczenia I rzutu	19
2.5.4 Koszty jednostkowe	20
2.5.5 Dyskontowanie	21
2.5.6 Współczynnik <i>compliance</i>	21
2.5.7 Zestawienie kosztów i liczby zużytych miligramów inhibitorów kinazy tyrozynowej na jednego chorego	21
2.6 Wyniki analizy wpływu na budżet	22
2.6.1 [REDACTED]	23
2.6.2 [REDACTED]	25
2.6.2.1 Wyniki analizy wrażliwości	29
2.6.2.2 Analiza scenariuszy minimalnego i maksymalnego	32
2.6.2.2.1 Wyniki dla scenariusza minimalnego	32
2.6.2.2.2 Wyniki dla scenariusza maksymalnego	34
2.6.2.3 Analiza scenariuszy skrajnych	37
2.6.3 [REDACTED]	40
2.6.4 [REDACTED]	42

2.6.4.1	Wyniki analizy wrażliwości	43
2.6.4.2	Analiza scenariuszy minimalnego i maksymalnego.....	45
2.6.4.2.1	Wyniki dla scenariusza minimalnego	45
2.6.4.2.2	Wyniki dla scenariusza maksymalnego	47
2.6.4.3	Analiza scenariuszy skrajnych.....	50
3	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	53
4	Aspekty etyczne i społeczne	54
5	Ograniczenia i dyskusja.....	55
6	Wnioski końcowe	58
	Aneks. Aspekty etyczne	62
	Spis tabel.....	64
	Spis rysunków.....	66
	Piśmiennictwo	67

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania dazatynibu (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb; DAZ), nilotynibu (Tasigna®, Novartis; NIL) i imatynibu (Glivec®, Novartis; IMA) w przewlekłej białaczce szpikowej (PBS) w perspektywie 2 kolejnych lat (tj. 2013 i 2014) przy założeniu rozszerzenia programu lekowego o stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI; dazatynibu i nilotynibu) w pierwszym rzucie leczenia.

W tabeli 1 przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Tab. 1. Kontekst kliniczny analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Kryterium	Charakterystyka
populacja	osoby dorosłe z przewlekłą białaczką szpikową nieleczone wcześniej farmakologicznie (z wyłączeniem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocnikiem)
interwencje	<ul style="list-style-type: none"> dazatynib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) nilotynib (Tasigna®, Novartis) imatynib (Glivec®, Novartis)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	finansowanie dazatynibu/nilotynibu w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia po niepowodzeniu leczenia imatynibem lub w przypadku oporności na imatynib (II rzut leczenia)
scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none"> [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
wyniki	<ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne związane z łącznym finansowaniem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej; wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; aspekty etyczne i społeczne.

W aktualnie obowiązującym programie terapeutycznym NFZ w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej stosuje się imatynib, a w przypadku wystąpienia oporności na standardową jego dawkę, zależnie od sytuacji klinicznej, należy stosować przejściowo zwiększenie dawki imatynibu o 50%, podać dazatynib lub nilotynib. U cho-

rych w fazie przyspieszonej i kryzie blastycznej, które rozwinęły się u chorych leczonych imatynibem program polega na podawaniu dazatynibu lub nilotynibu w fazie akceleracji lub dazatynibu w kryzie blastycznej. We wszystkich przypadkach program obejmuje monitorowanie leczenia celem zagwarantowania pacjentom możliwie najlepszej opieki i uniknięcia skutków działań niepożądanych związanych z podawaniem leków, a także uniknięcia dalszego stosowania w/w w razie wystąpienia oporności.⁵

Ze względu na opublikowane dowody naukowe i zarejestrowane w 2010 r. rozszerzone wskazania dla dazatynibu i nilotynibu, oba leki zostały uznane jako opcje terapeutyczne w leczeniu I rzutu obok imatynibu.^{1,2}

W najnowszych amerykańskich wytycznych (*National Comprehensive Cancer Network*, wersja 2.2012) uwzględniających wyniki najnowszych badań klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) lub z genem *BCR-ABL* (*BCR-ABL+*) rekomendowane są 3 opcje terapeutyczne w pierwszym rzucie leczenia:³

- DAZ 100 mg/1xd,
- NIL 300 mg/2xd,
- IMA 400 mg/1xd.

Również *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) w swoich wstępnych rekomendacjach z grudnia 2011 r. uznaje przewagą kliniczną leczenia dazatynibu i nilotynibu nad leczeniem imatynibem, wskazując oba inhibitory kinazy tyrozynowej jako zbliżone pod względem skuteczności klinicznej opcje terapeutyczne w leczeniu I rzutu. Autorzy wskazują na brak wystarczających dowodów na wskazanie przewagi klinicznej któregośkolwiek z leków II generacji.⁴

Mając na uwadze dowody naukowe oraz powyższe rekomendacje, zasadne jest wnioskowanie o rozszerzenie obowiązującego programu terapeutycznego o dazatynib i nilotynib stosowane w I rzucie leczenia PBS, które mogłyby być dostępne dla chorych w ramach nowego programu lekowego.

2 Analiza wpływu na budżet

2.1 Populacja

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową wymagający zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w ramach programu terapeutycznego NFZ (patrz: [REDACTED])

W przypadku wprowadzenia TKI drugiej generacji do leczenia I rzutu PBS w ramach programu lekowego NFZ, dostęp do nowych opcji terapeutycznych będą mieli chorzy dotychczas nieleczeni w ramach programu terapeutycznego. Z tego powodu populację docelową ograniczono do chorych, którzy rozpoczną terapię w ramach nowego programu terapeutycznego (lekowego) NFZ – pominięto chorych już leczonych, zakładając, że będą kontynuować terapię w dotychczasowym schemacie leczenia.

Według zapisów obecnego programu terapeutycznego zachorowalność w populacji polskiej ocenia się na 1-1,6: 100 000/rok (nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet), a rocznie w Polsce odnotowuje się ponad 350 nowych przypadków PBS, z czego większość wymaga zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku).⁵

[REDACTED]

Założenia są konserwatywne i bezpieczne z perspektywy budżetu płatnika.

2.2 Perspektywa

[REDACTED]

2.3 Horyzont czasowy analizy

2.4 Scenariusze

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego – stosowanie imatynibu w I rzucie leczenia chorych z PBS (dazatynib i nilotinib stosowane jedynie w II rzucie leczenia);

scenariusza nowego

Na poniższych rycinach przedstawiono schemat scenariusza istniejącego i nowego.

W scenariuszu istniejącym, zgodnie z obowiązującym programem terapeutycznym NFZ, w I rzucie leczenia stosowany jest IMA (100% chorych), a inhibitory II generacji stosowane są jedynie w II rzucie leczenia PBS.⁵

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

2.5 Parametry

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.1 Udział w rynku dazatynibu i nilotynibu

Stosunek dazatynibu do nilotynibu w II rzucie leczenia u chorych leczonych w I rzucie imatynibem oszacowano na podstawie opublikowanych przez Centralę NFZ wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2011 r.⁹

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.2 Dawkowanie leków

Dawkowanie imatynibu w I rzucie leczenia oraz dazatynibu i nilotynibu w II rzucie leczenia przyjęto zgodnie z programem terapeutycznym NFZ leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.⁵ Dawkowanie inhibitorów II generacji w I rzucie leczenia PBS przyjęto na podstawie charakterystyki tych produktów.^{1,2}

Dawkowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej jest różne w zależności od fazy choroby.

Tab. 6. Koszty jednostkowe TKI (PLN/mg).

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

2.5.5 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.¹⁹

2.5.6 Współczynnik *compliance*

Przyjęto, że pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu (patrz rozdz. 2.5.2).

2.5.7 Zestawienie kosztów i liczby zużytych miligramów inhibitorów kinazy tyrozynowej na jednego chorego

W tabelach poniżej zestawiono koszty i liczbę zużytych miligramów inhibitorów kinazy tyrozynowej na dzienną i roczną terapię jednego chorego, zgodnie z dawkowaniem jak w rozdz. 2.5.2 i kosztami jednostkowymi jak w rozdz. 2.5.4. Zużycie leków oszacowano zgodnie z rzeczywistą liczbą podanych miligramów substancji czynnej. Rozliczanie takie stosowane jest w ramach „Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych”.

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

2.6.2.1 Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wpływ na scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Wpływ na scenariusz nowy

Koszty dla scenariusza nowego mieściły się w zakresie:

[Redacted text block]

Wpływ na koszty dodatkowe

[Redacted text block]

2.6.2.2 Analiza scenariuszy minimalnego i maksymalnego

Dostępne dane oraz niepewność dotycząca zachowań innych uczestników rynku leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej powodują, że określenie wiarygodnych alternatywnych zestawów parametrów analizy jest ograniczone i limituje analizę alternatywnych scenariuszy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.6.2.2.1 Wyniki dla scenariusza minimalnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.6.2.2.2 Wyniki dla scenariusza maksymalnego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.6.2.3 Analiza scenariuszy skrajnych

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header]

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

[Redacted header]

[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 header]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja o finansowaniu dazatynibu (i nilotynibu) w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego (lekowego) Narodowego Funduszu Zdrowia umożliwi dostęp do analizowanych interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Rozszerzenie programu terapeutycznego (lekowego) o stosowanie dazatynibu (i nilotynibu) w I rzucie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie wpłynie na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych, ale będzie wymagać modyfikacji treści istniejącego programu.⁵

Wprowadzenie dazatynibu (i nilotynibu) jako opcji leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w I rzucie do programu terapeutycznego (lekowego) związane będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych podobnie jak w przypadku aktualnie obowiązującego programu, i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

4 Aspekty etyczne i społeczne

Populacją, która odniesie korzyść z wprowadzenia inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji do I rzutu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w ramach programu terapeutycznego (lekowego), są chorzy z przewlekłą białaczką szpikową, nieleczeni wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, w której możliwe byłyby straty związane z wprowadzeniem finansowania dazatynibu (i nilotynibu) w I rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego (lekowego) Narodowego Funduszu Zdrowia. Udostępnienie opcji terapeutycznych nie wydaje się wywoływać dylematów moralnych.

Jak każde leczenie, również inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji mogą nie być zaakceptowane przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku ich stosowania.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Jedyne konieczne działanie prawne to aktualizacja „*Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych*”¹⁴ oraz modyfikacja istniejącego programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.⁵

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, ze względu na dostęp do nowoczesnych opcji terapeutycznych, związanych z większym odsetkiem całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej niż w przypadku leczenia imatynibem. [REDACTED]

W aneksie przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w *Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych*.¹⁹

5 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej chorych z przewlekłą białaczką szpikową w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, w przypadku wprowadzenia inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dazatynibu i nilotynibu) do I rzutu leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową w ramach programu terapeutycznego (lekowego), w 2013 i 2014 roku.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

* [REDACTED]

[Redacted text block]

6 Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks. Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest korzyść dla chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie jest kierowana do grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Technologia jest skierowana do osób o największych potrzebach zdrowotnych, ale istnieją inne, mniej skuteczne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, ze względu na dostęp do nowoczesnej opcji terapeutycznej, związanej z większym odsetkiem całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.*

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

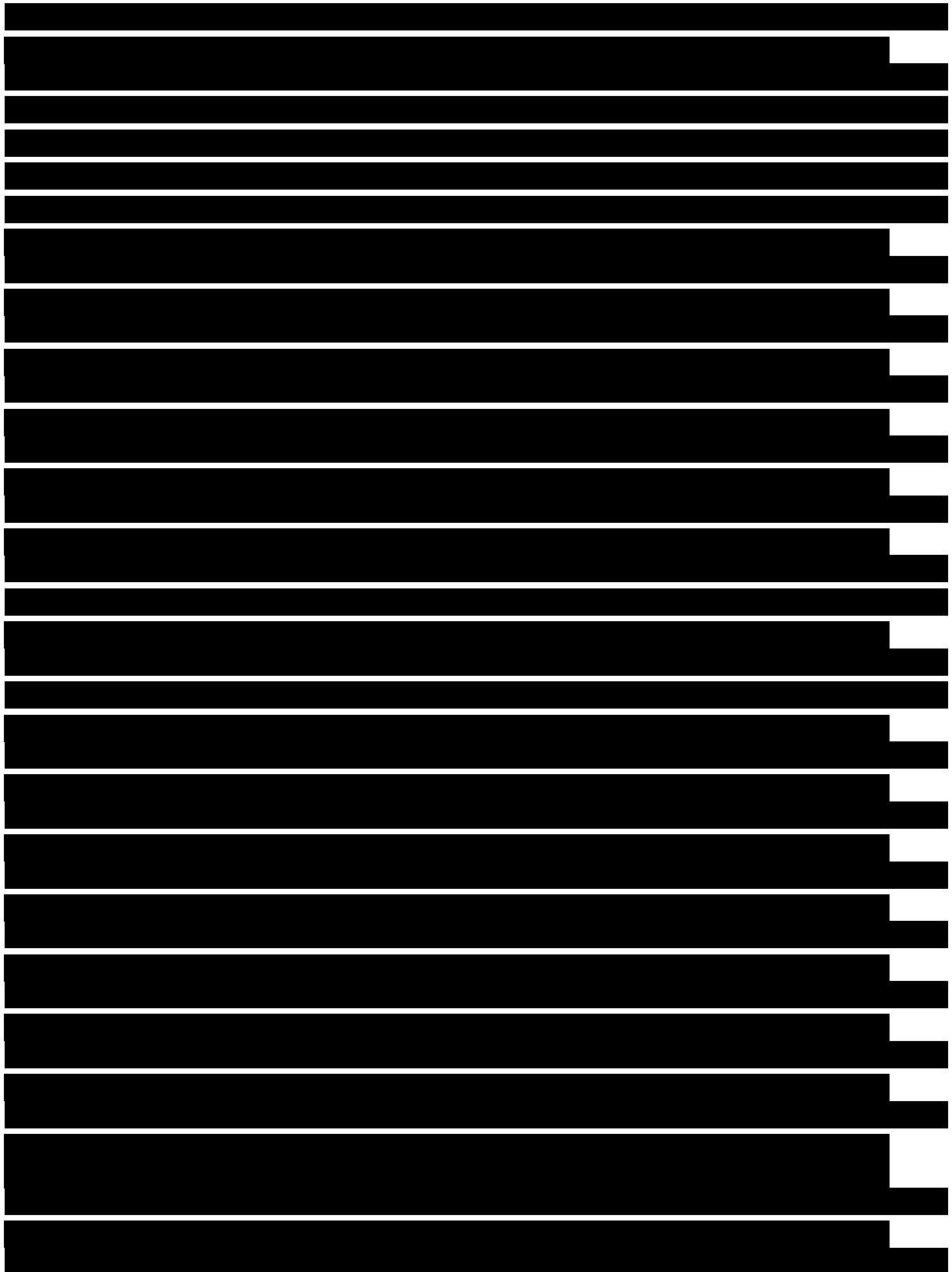
Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

* Jedyne konieczne działanie prawne to aktualizacja „*Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych*”¹⁴ oraz modyfikacja istniejącego programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.⁵

Spis tabel



The table content is entirely obscured by black redaction bars. Only the structure of the table, including the header and 20 rows, is visible.

[Redacted text block]

Piśmiennictwo

- ¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Sprycel®. Europejska Agencja Leków. www.ema.europa.eu/ [stan na 05.01.2012 r.].
- ² Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tasigna®. Europejska Agencja Leków. www.ema.europa.eu/ [stan na 05.01.2012 r.].
- ³ NCCN Practice Guidelines in Oncology. NCCN Practice Guidelines in Oncology Version 2.2012 Updates Chronic Myelogenous Leukemia, <http://www.nccn.org> [stan na 14.12.2011 r.].
- ⁴ Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation document. National Institute for Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/15/Consultation/DraftGuidance> [stan na 05.01.2012 r.].
- ⁵ Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2011. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku. www.nfz.gov.pl [stan na 05.01.2012 r.].
- ⁶ Baccarani M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):165-7.
- ⁷ Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009 Dec 10;27(35):6041-51.
- ⁸ Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*, 2009;40(2):225-32.
- ⁹ Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-listopad 2011) - 14.02.2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4756&b=1> [stan na 18.01.2012 r.].
- ¹⁰ 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 uprzednie leczenie. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna.
- ¹¹ Prejzner W, Sacha T, Salamanczuk Z, Pieńkowska-Grela B, Haus O, Hellmann A. Standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce w roku 2007. *Acta Haematologica Polonica* 2007;38(1):107-22.

- ¹² Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J, Davis C. Comparative efficacy of first line treatment of chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando 2010, poster III-215.
- ¹³ Development of a simplified cost-effectiveness model of first line dasatinib in CML. Oxford Outcomes, may 2011.
- ¹⁴ Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. www.nfz.gov.pl [stan na 15.02.2012 r.].
- ¹⁵ Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Sztrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
- ¹⁶ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- ¹⁷ Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, Wang J, Kassack Ipiña JJ, Kim DW, Ogura M, Pavlovsky C, Junghanss C, Milone JH, Nicolini FE, Robak T, Van Droogenbroeck J, Vellenga E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2011 Dec 9.
- ¹⁸ Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, Goh YT, Rosti G, Nakamae H, Gallagher NJ, Hoenekopp A, Blakesley RE, Larson RA, Hughes TP. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011 Sep;12(9):841-51.
- ¹⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009.

Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na realizację programu lekowego leczenia dazatynibem (Sprycel) przewlekłej białaczki szpikowej (PBS) w pierwszym rzucie leczenia.

1. Wstęp

Analizy racjonalizacyjne, zgodnie z zapisami wprowadzającej i definiującej je Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku, mają być przygotowywane w przypadkach, gdy wykonana analiza wpływu na budżet płatnika (BIA) dała w wyniku wzrost kosztów ponoszonych na finansowanie danej technologii medycznej ze środków publicznych. Ich celem jest wskazanie sposobów uniknięcia wzrostu nakładów budżetu w związku z ewentualną pozytywną decyzją o finansowaniu rozpatrywanej technologii medycznej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. Cel analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4. Wnioski

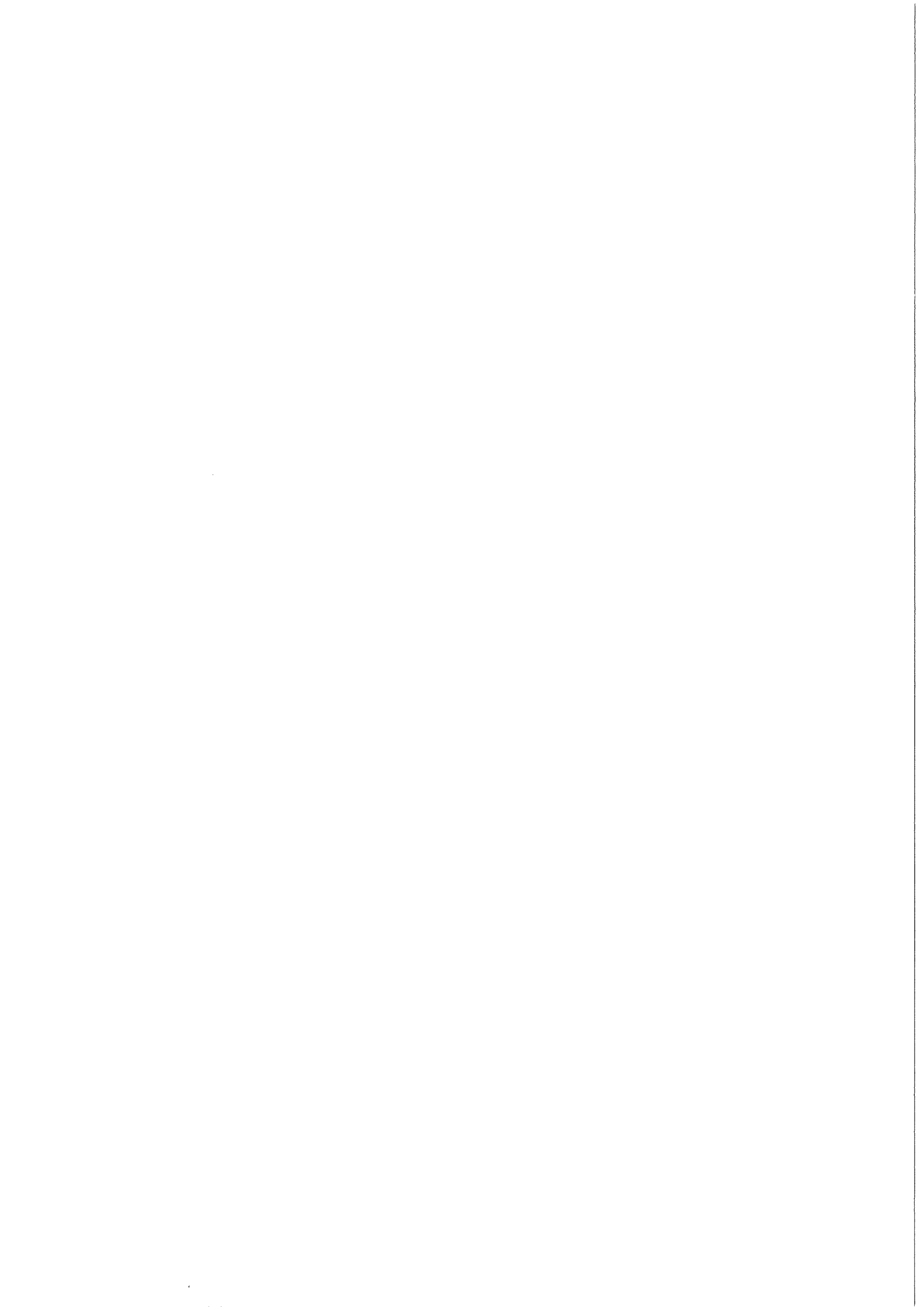
[REDACTED]

[REDACTED]

5. Piśmiennictwo

[REDACTED]

[REDACTED]



**Dazatynib (Sprycel®)
w pierwszym rzucie leczenia
przewlekłej białaczki szpikowej**

UZUPEŁNIENIE



Warszawa
sierpień 2012

Autorzy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

Maciej Niewada

maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Wypiańskiego 4 lok. 5, 01-577 Warszawa

tel./fax +48 22 633 30 02, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

tel: (+48 22) 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Sebastian Schubert

sebastian.schubert@bms.com

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

tel: (+48 22) 579 66 66

Cytowanie:

[REDACTED]

Skróty i akronimy	5
Wprowadzenie	6
Uwaga 1	7
Uwaga 2	10
Uwaga 3	12
Uwaga 4	13
Uwaga 5	35
Uwaga 6	36
Uwaga 7	38
Uwaga 8	48
Uwaga 9	57
Uwaga 10	58
Uwaga 11	59
Uwaga 12	60
Uwaga 13	61
Uwaga 14	63
Spis tabel	64
Spis rysunków	66
Piśmiennictwo	67

Skróty i akronimy

DAZ	dazatynib
IMA	imatynib
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>the National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIL	nilotynib
PBS	przewlekła białaczka szpikowa



Wprowadzenie

[Redacted text block]

Uwaga 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* [Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]	
■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]



The table is mostly obscured by redaction. It features a solid black header bar at the top and a grey footer bar at the bottom. The main body of the table consists of approximately 12 rows of data. Each row contains several columns of information, most of which are completely blacked out. The only visible elements are small black rectangular blocks of varying sizes, which appear to be fragments of text or data points. The layout suggests a structured dataset, possibly a clinical trial record, where the majority of the content has been withheld for privacy or security reasons.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

The table is mostly obscured by redaction. It features a solid black header bar at the top and a grey footer bar at the bottom. The main body of the table consists of several rows of data, each starting with a long black redaction bar on the left. Following these bars are columns of smaller black redaction bars, suggesting a structured data layout. The rightmost portion of the table is also partially obscured by a grey background.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1 [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]