



**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**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje finansowanie nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie, w tym imatynibem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Dostępne wyniki badań, analiz oraz opinie ekspertów wskazują, że nilotynib i dazatynib mają bardzo podobną efektywność kliniczną i mogą być stosowane u pacjentów, u których kontynuacja leczenia imatynibem nie jest możliwa z powodu oporności lub nietolerancji. Dlatego nilotynib powinien być finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Koszty uzyskania efektów zdrowotnych zarówno w przypadku nilotynibu, jak i dazatynibu są jednak bardzo wysokie i znacznie przekraczają poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO<sup>2</sup>. Dlatego konieczne jest obniżenie kosztów terapii.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-6898-1/CK/08) z dnia 25.06.2008r na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego, złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) stanowi około 15% wszystkich białaczek. Rozpoznawana jest głównie u osób w piątej dekadzie życia. Ocenia się, że liczba chorych w Polsce wynosi ponad 1000 osób, wśród nich około 15% jest w fazie przyspieszonej, pozostałe w fazie przewlekłej [1]. W ramach programu terapeutycznego w 2008 roku będzie leczonych imatynibem około 1200 osób, w 2007 było ich 1038. Translokacja z chromosomu 9 na 22 powoduje powstanie chromosomu Philadelphia i produkcję białka BCR-ABL, które blokuje naprawę DNA i powoduje niestabilność

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.

<sup>2</sup> Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastosowanymi w analizach WHO CHOICE i ustaleniami Rady Konsultacyjnej z posiedzenia 24 stycznia 2008 r. próg kosztów efektywności dla Polski (czyli koszt uzyskania QALY powyżej którego dana technologia najprawdopodobniej zostanie uznana za nieefektywną kosztowo) obliczony na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych makroekonomicznych (PKB i liczba ludności z 2006 r.) wynosi 83 239 PLN/QALY (3x PKB per capita). Za technologie wysoce efektywne kosztowo można by uznać te, dla których koszt uzyskania QALY wynosi mniej niż 27 746 PLN (1x PKB per capita), zaś pozostałe należałoby uznać za efektywne kosztowo.



genomu, co czyni komórki bardziej podatnymi na rozwój dalszych anomalii genetycznych. Chorzy nieleczeni przeżywają około 3 lat. Ewolucja kliniczna CML prowadzi do przełomu blastycznego, który jest końcową fazą choroby i przebiega jak ostra białaczka z szybką progresją objawów i krótkim przeżyciem.

### **Obecna standardowa terapia**

W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej stosuje się imatynib, dazatynib, hydroksymocznik, arabinozyd cytozyny, interferon alfa, przeszczepienie alogenicznego szpiku. Leki pozwalają wydłużyć przeżycie, natomiast tylko przeszczep szpiku daje możliwość wyleczenia, obarczoną jednak znacznym ryzykiem zgonu (20-30%). W rozpoznaniu wymagane jest potwierdzenie obecności chromosomu Philadelphia oraz genu BCR-ABL. Leczenie rozpoczyna się obecnie od imatynibu i jest ono kontynuowane do uzyskania kompletnej remisji hematologicznej, co udaje się u 70% do ponad 90% leczonych w fazie przewlekłej, rzadziej w fazie przyspieszonej i w przełomie blastycznym [2]. Jeżeli odpowiedź jest niezadowalająca można zwiększyć dawkę imatynibu. Jeżeli nadal nie uzyskuje się odpowiedzi, należy zastosować inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib, nilotynib). Istnieje grupa pacjentów z mutacją T315I, u których komórki nowotworu są niewrażliwe na inhibitory kinaz. Oznaczenie tej mutacji mogłoby być celowe jeżeli nie ma odpowiedzi na imatynib, aby nie stosować niepotrzebnie innych inhibitorów kinazy. Jeżeli wszystkie inhibitory kinazy nie działają, można zastosować interferon alfa, który przedłuża przeżycie o około 2 lata, hydroksymocznik, a jeżeli uda się znaleźć odpowiednią dawkę można przeszczepić szpik.

### **Proponowana terapia**

Nilotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ABL w komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę tych komórek. Według danych rejestracyjnych nilotynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje chromosom Philadelphia, mających przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Lek jest podawany w dawce 400 mg dwa razy dziennie w postaci kapsułek [3].

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Analiza efektywności klinicznej wnioskodawcy oparta jest na 3 badaniach (Kantarjian 2006, Coutre 2007, Kantarjian 2007) nierandomizowanych obejmujących pacjentów niewrażliwych na imatynib lub nietolerujących tego leku. Ocena wyników, niezależnie od ograniczeń badań obserwacyjnych, jest utrudniona przez używanie wielu punktów końcowych, które mają głównie charakter punktów pośrednich, czyli oceny wskaźników laboratoryjnych, jak odpowiedź hematologiczna (liczba krwinek), cytogenetyczna (liczba komórek z chromosomem Philadelphia) czy molekularna (ekspresja mRNA BCR-ABL), a także zróżnicowanych kryteriów nieskuteczności imatynibu. Odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną uzyskiwano u 16-90% pacjentów, przy czym na ogół była ona mniejsza u osób z opornością na imatynib niż u osób nietolerujących tego leku i w przypadku oporności rzadziej udawało się uzyskać całkowitą odpowiedź. W dwóch badaniach oceniono przeżycie ogólne, które po roku wyniosło 80-95%. Ogólnie stwierdzono, że nilotynib jest skuteczny u pacjentów niewrażliwych na imatynib lub nietolerujących go.

### **Bezpieczeństwo terapii**

Działania niepożądane mają charakter toksyczności hematologicznej (trombocytopenia – 20 - 35% i neutropenia – 14 - 29% lub więcej). Poza tym zarejestrowano różnorodne działania niepożądane (wysypki, nudności, świąd, bóle głowy, zmęczenie, podwyższenie stężenia aminotransferaz, bilirubiny, lipazy, zapalenie trzustki), które występują u 1- 30% leczonych. Specyficznym problemem jest wydłużanie odstępu QT, które może prowadzić do zaburzeń rytmu serca i przez to stanowić zagrożenie dla życia leczonych pacjentów. Wydłużenie QT ponad 500 ms obserwowano u 1% leczonych. W badaniach leczenie przzerwano z powodu działań niepożądanych u 16% chorych [4].

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiona we wniosku analiza kosztów jest oparta na nieaktualnych obecnie danych. Nie uwzględniono również stosowania dasatynibu, który jest obecny na rynku i ma takie same wskazania, jak nilotynib oraz dodatkowo może być stosowany w fazie blastycznej. Roczna kuracja nilotynibem kosztuje 180-210 tys. zł. W przypadku każdego inhibitora kinazy tyrozynowej koszt uzyskania dodatkowego roku życia i roku życia skorygowanego o jakość jest bardzo wysoki, dla nilotynibu koszt 1 LYG oszacowano na 320 tys. zł. Populacja wymagająca leczenia nilotynibem zgodnie ze wskazaniami podanymi we wniosku wyniesie najprawdopodobniej kilkadziesiąt osób. Koszty płatnika mogą wynieść od kilku mln. zł w pierwszym roku funkcjonowania programu do ponad 30 mln. zł w roku 2012, przy czym istnieją uzasadnione wątpliwości co do wiarygodności tych danych. Oszacowania w dużym stopniu zależą od przyjętej częstości nieskuteczności imatynibu, która może wahać się od kilku do 30% [4].

### **Piśmiennictwo:**

1. Załącznik Aw 8 do zarządzenia Nr36/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 czerwca 2008r.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien S, et al. Long-term benefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): the 5-year update from the IRIS study [abstract]. J Clin Oncol. 2006;24:338s.
3. EMEA. Charakterystyka produktu leczniczego Tassigna.
4. Analizy dołączone do wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.