



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Bosulif (bosutynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej
bosutynibem (ICD-10 C92.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.34.2016

Data ukończenia: 24 lutego 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia)
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation)
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete haematological response)
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CMML	przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. chronic myelomonocytic leukemia)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicę normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IMA	imatynib
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	International Score
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response)
MD	różnica średnich (mean difference)
MHR	większa odpowiedź hematologiczna
MiCyR	mniej odpowiedź cytogenetyczna (ang. minor cytogenetic response)
MinimalCyR	minimalna odpowiedź cytogenetyczna (ang. minimal cytogenetic response)
MMR	większa odpowiedź molekularna (ang. major cytogenetic response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OHR	ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. overall haematologic response)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBSz	przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. partial cytogenetic response)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
Ph	Philadelphia
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. population, intervention, comparator, outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności bosutynibu	40
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności hydroksymocznika	48
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3.	Komentarz Agencji	59
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej – CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem ...	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
	CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	75
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	81
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	81
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	87
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	89
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	90
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	92
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	95
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	97
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	97
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	97
12.	Kluczowe informacje i wnioski	98
13.	Źródła.....	103
14.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.09.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.345.2016.9.MB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Bosulif (bosutynib)**, tabl. powl., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056841;
 - **Bosulif (bosutynib)**, tabl. powl., 500 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056865.
- Wnioskowane wskazanie:
Stosowany w ramach programu lekowego: „*Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)*”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

- Bosulif (bosutynib), tabl. powl., 100 mg, 28 szt. – ██████████ zł;
- Bosulif (bosutynib), tabl. powl., 500 mg, 28 szt. - ██████████ zł.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B,
02-676 Warszawa, Polska

Wnioskodawca

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.09.2016, znak PLA.4600.345.2016.9.MB (data wpływu do AOTMiT 21.09.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056841;
- Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056865.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.10.2016 r., znak OT.4351.34.2016.ET.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.01.2017 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.885.(6).2016.MR z dnia 18.01.2017.

Na wniosek strony - Pfizer Polska Sp. z o.o., dnia 14.11.2016 r. Ministerstwo Zdrowia pismami znak PLR.4600.884(3).2016.MR oraz PLR.4600.885(4).2016.MR wydało postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Bosulif. Dnia 18.01.2017 r., w odpowiedzi na złożone uzupełnienia oraz wniosek strony, Ministerstwo Zdrowia pismami znak PLR.4600.884(4).2016.MR oraz PLR.4600.885(5).2016.MR wydało postanowienie o wznowieniu zawieszono postępowania.

W związku z dalszym brakiem dokonania stosownych uzupełnień analiz przez wnioskodawcę względem wymagań minimalnych zawartych w ww. rozporządzeniu, Agencja pismem z dnia 19.01.2017 r., znak: OT.4351.34.2016.ET.21 ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień analiz. Dnia 10.02.2017 r. wpłynęło do Agencji pismo (znak: 508/09/2/2017/MKP/H&V z dnia 09.02.2017) przekazujące ponowne uzupełnienia wnioskodawcy względem wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 09.02.2017 wnioskodawca przedstawił definicję populacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. Unmet Medical Need), opinię dwóch ekspertów klinicznych oraz opinię prawną. Wnioskodawca utrzymuje założenie o wyborze nilotynibu i dasatynibu jako właściwych komparatorów dla bosutynibu. Według wnioskodawcy, nilotynib i dasatynib są aktualnie stosowane w zarejestrowanej dla bosutynibu populacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", jednakże nie znajduje to potwierdzenia w dokumentacji rejestracyjnej. Zarejestrowana populacja pacjentów określana jest przez EMA jako pacjenci w ostatniej linii leczenia, którzy aktualnie nie mają już możliwości innego niż bosutynib aktywnego leczenia ze względu na stwierdzenie nieskuteczności/nietolerancji/oporności na leczenie imatynibem, dasatynibem i nilotybem. *"The post-hoc defined subpopulation of patients with a "high medical need" of this trial was pivotal for the applied last-line indication"* [EMA 2013, s.45]. [...] *"Based on post-hoc analyses from study 200-WW (Cortes 2011), bosutinib has demonstrated a positive risk-benefit balance in patients who had exhausted all available TKI therapies (imatinib, dasatinib and nilotinib) or for whom treatment with other available TKIs was deemed unsuitable by their physicians. This data includes patients with primary and acquired resistance as well as those with intolerance to the approved TKI"* [EMA 2013, s.8]

Ponadto, EMA w ramach dodatkowej oceny skuteczności bosutynibu, analizowała dane z indywidualnego leczenia bosutynibem 16 chorych z CML. Podkreślono, że te dodatkowe dane dotyczyły pacjentów, dla których nie było możliwych do zastosowania alternatywnych metod leczenia TKI, tym samym stanowiły wsparcie dowodów skuteczności bosutynibu z badania Cortes 2011 dla pacjentów w ostatniej linii leczenia. *"Additional supportive data was provided regarding 16 CML patients treated with bosutinib in the "compassionate use" setting, in which bosutinib was provided to patients with no alternative TKI treatment options. Bosutinib treatment led to clinical relevant benefit and appeared to be well tolerated in these patients with an "unmet medical need."* [...] *Data from patients in compassionate use programmes also support the evidence of efficacy of bosutinib in this last-line indication* [EMA 2013, s.56, 64].

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Analiza ekonomiczna dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Bosulif zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.885.(6).2016.MR

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

W przywoływanych uzupełnieniach do analiz nie przedstawiono danych dotyczących subpopulacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem, odzwierciedlającą populację z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. *Unmet Medical Need*), w przypadku których bosutynib byłby stosowany jako ostatnia linia leczenia (pacjenci z nietolerancją/nieskutecznością/opornością na dasatynib i nilotynib).

W opinii Agencji do procesu oceny **niezbędne jest przedstawienie przez wnioskodawcę analizy klinicznej i ekonomicznej w oparciu o populację zgodną ze wskazaniem zarejestrowanym.**

Uwaga AOTMiT

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, zatem u których bosutynib byłby stosowany jako ostatnia linia leczenia. Natomiast populację docelową w przedłożonych analizach określono jako populację po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia), która jest szersza niż warunkowe wskazanie rejestracyjne.

W związku z powyższym, wnioskowane wskazanie refundacyjne oparte na kryteriach włączenia do uzgodnionego projektu programu lekowego i tym samym populacja uwzględniona w analizach wnioskodawcy (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet) tj. bosutynib w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, obejmuje dodatkowo pacjentów we wskazaniu innym niż określone w ChPL, odrzuconym przez EMA w procesie dopuszczenia wnioskowanego leku do obrotu.

Tym samym EMA ostatecznie nie oceniła relacji korzyści do ryzyka (*risk-benefit balance*) stosowania bosutynibu w szerszej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Ocena relacji korzyści do ryzyka odnosiła się wyłącznie do warunkowo zarejestrowanej populacji pacjentów.

Szczegółowy opis procesu rejestracji wraz z uwagami EMA przedstawiono w Rozdziale 3.1.1.2 *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*.

Mając na uwadze powyższe, AOTMiT w ograniczonym zakresie przedstawiła podstawowe założenia i wyniki analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet we wskazaniu niezarejestrowanym / niezaakceptowanym przez EMA tzn. w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Ponadto wyniki i metodyka analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w niezarejestrowanym / niezaakceptowanym przez EMA wskazaniu znajdują się w analizach wnioskodawcy oraz zostały opublikowane na stronie BIP AOTMiT.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Preparat Bosulif jest zarejestrowany u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. *Unmet Medical Need*), którzy zostali zdefiniowani przez EMA jako pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI nie są właściwymi produktami leczniczymi.

W związku z powyższym, bosutynib został zarejestrowany w ramach leczenia ostatniej linii, przy czym istnieją możliwości następującego pozycjonowania bosutynibu w schemacie leczenia zgodnego z ChPL:

- Imatynib (I linia leczenia) + **bosutynib (II linia – pacjenci z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi"**, dla których zastosowanie dasatynibu i nilotynibu nie jest zalecane. Zarejestrowanie bosutynibu w ramach II linii leczenia u pacjentów, którzy w II i kolejnych liniach leczenia mogą zastosować inny preparat/y z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatynib, nilotynib) zostało odrzucone przez EMA ze względu na brak badań porównawczych).
- Imatynib (I linia leczenia) + 1 z TKI II generacji: dasatynib lub nilotynib (II linia leczenia) + **bosutynib (III linia – pacjenci z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi"** - pozostałe dostępne TKI uznano za niewłaściwe opcje terapeutyczne).
- Imatynib (I linia leczenia) + dasatynib + nilotynib (II i III linia leczenia) + **bosutynib (IV linia – pacjenci z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi"**).

Tabela 1. Zgodność populacji docelowej ze wskazaniem zarejestrowanym

Wskazanie zarejestrowane	Populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę	Zgodność populacji docelowej ze wskazaniem zarejestrowanym
Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotyn b i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.	Populacja pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML).	<p>Populacja szersza niż wskazanie zarejestrowane. Pacjenci po niepowodzeniu imatynibu, którzy w II i kolejnych liniach leczenia mogą zastosować inny preparat/y z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatyn b, nilotynib), znajdują się poza warunkowym wskazaniem rejestracyjnym dla bosutynibu.</p> <p>Stosowanie bosutynibu u pacjentów w II i III linii leczenia, którzy mieliby nadal możliwość zastosowania innych TKI II generacji (dasatynib, nilotynib), stanowiłoby populację off-label.</p> <p>Bosulif został zatwierdzony przez EMA u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. <i>Unmet Medical Need</i>), którzy nie mają już możliwości zastosowania innych dostępnych TKI (dasatyn b, nilotynib) ze względu na stwierdzenie nieskuteczności/oporności/nietolerancji.</p>
	Subpopulacja pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu.	Subpopulacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem. Populacja została wyodrębniona przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi. Przedstawiono porównanie z hydroksymocznikiem.

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056841; Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056865.		
Kod ATC	L01XE14 (leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej)		
Substancja czynna	Bosutynib		
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego : „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”		
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę. W badaniach klinicznych leczenie bosutynibem kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia u pacjenta.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>W badaniu klinicznym fazy II dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej białaczką Ph+ zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę przyjmowanej z pokarmem było dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym, pod warunkiem zaistnienia którejkolwiek z sytuacji wymienionych poniżej. Dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg łącznie u 85 pacjentów (15,2%), którzy rozpoczęli leczenie od dawki ≤ 500 mg (n = 558).</p> <p>Sytuacje pozwalające na zwiększenie dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. CHR, <i>complete haematologic response</i>) do tygodnia 8. - nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR, <i>complete cytogenetic response</i>) do tygodnia 12. <p>Dawki powyżej 600 mg na dobę nie były badane i dlatego nie należy ich podawać.</p> <p><u>Dostosowanie dawki w zależności od wystąpienia działań niepożądanych</u></p> <p><u>Dostosowanie dawki w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych</u></p> <p>W przypadku wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej, klinicznie istotnej toksyczności niehematologicznej należy przerwać podawanie bosutynibu. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić stosowanie produktu od dawki 400 mg raz na dobę. W określonych stanach klinicznych, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 500 mg raz na dobę.</p> <p>Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: w przypadku ponad pięciokrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy (> 5 x GGN), należy przerwać podawanie bosutynibu do czasu powrotu tych aktywności do wartości ≤ 2,5 x GGN, po czym wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę. Jeśli powrót do danych wartości trwa dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć przerwanie leczenia bosutynibem. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz ≥ 3 x GGN występuje jednocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny > 2 x GGN i aktywności fosfatazy zasadowej < 2 x GGN, należy przerwać leczenie bosutynibem (patrz punkt 4.4).</p> <p>Biegunka: w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 3.–4. według klasyfikacji działań niepożądanych NCI CTCAE (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) należy przerwać podawanie bosutynibu. Po przywróceniu stopnia ≤ 1. można wznowić stosowanie tego produktu leczniczego od dawki 400 mg raz na dobę.</p> <p><u>Dostosowanie dawki w przypadku hematologicznych działań niepożądanych</u></p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej neutropenii i małopłytkowości zalecane jest zmniejszenie dawki według schematu opisanego w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 3. Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości</p> <table border="1"> <tr> <td>ANCa < 1,0 x 10⁹/l i (lub) płytki < 50 x 10⁹/l</td> <td> <p>Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości ≥ 1,0 x 10⁹/l i płytek krwi ≥ 50 x 10⁹/l.</p> <p>Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>W przypadku nawrotu cytopenii, po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>Nie przeprowadzono oceny dawek mniejszych niż 300 mg na dobę.</p> </td> </tr> </table>	ANCa < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki < 50 x 10 ⁹ /l	<p>Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości ≥ 1,0 x 10⁹/l i płytek krwi ≥ 50 x 10⁹/l.</p> <p>Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>W przypadku nawrotu cytopenii, po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>Nie przeprowadzono oceny dawek mniejszych niż 300 mg na dobę.</p>
ANCa < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki < 50 x 10 ⁹ /l	<p>Wstrzymać podawanie bosutynibu do czasu przywrócenia ANC do wartości ≥ 1,0 x 10⁹/l i płytek krwi ≥ 50 x 10⁹/l.</p> <p>Jeśli powrót do wymaganej wartości nastąpi w ciągu 2 tygodni, wznowić leczenie bosutynibem w takiej samej dawce. Jeśli mała liczba krwinek utrzymuje się przez ponad 2 tygodnie, wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>W przypadku nawrotu cytopenii, po powrocie parametrów do prawidłowych wartości wznowić leczenie od dawki zmniejszonej o 100 mg.</p> <p>Nie przeprowadzono oceny dawek mniejszych niż 300 mg na dobę.</p>		
Droga podania	Doustnie.		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy Bcr-Abl, która sprzyja		

	powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki badań modelowych wskazują, że bosutynib wiąże się z domeną kinazy Bcr-Abl. Bosutynib jest również inhibitorem kinaz z rodziny Src, w tym kinaz Src, Lyn oraz Hck; bosutyn b wykazuje minimalne działanie inhibicyjne wobec receptora PDGF oraz c-Kit.
--	---

Źródło: ChPL Bosulif

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 luty 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (ang. Ph+ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia) w fazie przewlekłej (ang. CP, chronic phase), fazie akceleracji (ang. AP, accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (ang. BP, blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotyn b i dasatyn b nie są właściwymi produktami leczniczymi.
Status leku sierociego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Bosulif został warunkowo dopuszczony do obrotu* i znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone jest symbolem czarnego trójkąta). Oznacza to, że powinny pojawić się większe ilości danych dotyczących leku, do których przedłożenia zobowiązano firmę wprowadzającą ten lek do obrotu. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie potrzeby uaktualni Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). <i>Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, gdy pozwolenie na wprowadzenie do obrotu jest udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego:</i> <i>Podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:</i> Należy przeprowadzić badanie z pojedynczym ramieniem, otwarte, wieloośrodkowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Ostateczny raport z badania klinicznego: 30.09.2018.

Źródło: ChPL Bosulif

* Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest udzielane produktom leczniczym, których natychmiastowa dostępność przynosi korzyści dla zdrowia publicznego przewyższające ryzyko w przypadku podgrupy pacjentów wymagających pomocy z przyczyn medycznych. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przedstawić wyczerpujące dane kliniczne na późniejszym etapie.

Komentarz analityków Agencji:

Informacje pochodzące z dokumentacji rejestracyjnej Europejskiej Agencji Leków dla produktu Bosulif:

Procedura dopuszczenia do obrotu preparatu Bosulif (bosutynib) przez Europejską Agencję Leków (EMA) pierwotnie obejmowała wskazanie: „*leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph +) w fazie przewlekłej*”. Jako kluczowe uzasadnienie wniosku firma Pfizer Ltd. powołała się na dane z badania III fazy (badanie BELA) - randomizowanego, otwartego badania porównującego skuteczność bosutynibu z imatynibem stosowanego w I linii leczenia przewlekłej fazy CML. Jako informacje dodatkowe przedstawiono wyniki badania Cortes 2011, które było otwartym, niekontrolowanym badaniem I / II fazy, przeprowadzonym w celu zbadania skuteczności stosowania bosutynibu w II i III rzucie w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej CML.

Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu BELA wykazały, że odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) po 12 mies. był liczbowo większy w ramieniu bosutynibu (70%, 95% CI: 64,3%; 75,7%) w porównaniu do grupy leczonej imatynibem (67,9%, 95% CI: 62,1%; 73,6%), jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,601$). Analiza przeprowadzona po 24 mies. wykazała numeryczną wyższość imatynibu nad bosutynibem. Odsetek pacjentów z CCyR po 24 mies. wyniósł 57,6% (95% CI: 51,5%, 63,7%) w grupie bosutynibu oraz 65,1% (95% CI: 59,2%, 71,0%) w grupie imatynibu.

W oparciu o powyższe wyniki badania BELA, dopuszczenie do obrotu preparatu Bosulif stosowanego w I linii leczenia CML w fazie przewlekłej zostało określone przez EMA jako nieakceptowalne. Zaznaczono jednocześnie, że **brak badań porównujących bosutynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dasatynib i nilotynib) uniemożliwia dopuszczenie do obrotu bosutynibu w ramach II linii leczenia**. Zaznaczono ponadto, że **preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi"** (ang. *Unmet Medical Need*), którzy zostali

zdefiniowani przez EMA jako pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe opcje terapeutyczne.

W związku z powyższym, EMA zawężyła wskazanie do stosowania bosutynibu do populacji: „*dorostłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi*”, **zatem warunkowo wskazanie rejestracyjne bosutynibu ograniczono do stosowania w ramach ostatniej linii leczenia.** [...] *Insofar, only a last line indication for patients with CML and “Unmet Medical Need” could be discussed for an approval of bosutinib. In order to demonstrate efficacy and safety in this setting a post-hoc defined subpopulation of study 200-WW (Cortes 2011) was selected for further assessment [EMA 2013, s.8]. [...] „As according the relevant CHMP guideline a second-line treatment can only be approved with comparative data using one of the two approved product for this indication (dasatinib and nilotinib), efficacy of bosutinib was then assessed to approve a last-line indication “for the treatment of adult patients with chronic phase (CP), accelerated phase (AP), and blast phase (BP) Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukaemia (CML) previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitor(s) (TKIs) and for whom imatinib, nilotinib or dasatinib are not considered appropriate treatment options” [EMA 2013, s.64].* Treść powyższego wskazania odpowiada znajdującemu się aktualnie w ChPL Bosulif.

Jako podstawowe dane naukowe w zmodyfikowanym wskazaniu dla preparatu Bosulif wskazano badanie Cortes 2011, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w ramach II i III linii leczenia. **Należy jednak podkreślić, że ww. badanie nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif i nie wyodrębniono w nim subpopulacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", dla których zastosowanie bosutynibu byłoby jedyną opcją terapeutyczną.**

Do badania Cortes 2011 włączano pacjentów z CML wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego produktu z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego poddawanych wcześniej leczeniu jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem) lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem, a następnie dasatynibem i (lub) nilotynibem).

Aby zidentyfikować subpopulację pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", na potrzeby procesu rejestracji firma Pfizer Ltd. przeprowadziła przegląd badania Cortes 2011 i dokonała selekcji pacjentów poddanych terapii bosutynibem w ramach analizy post-hoc.

Ocena skuteczności bosutynibu w populacji zgodnej ze wskazaniem zarejestrowanym stanowiła warunek dopuszczenia do obrotu preparatu Bosulif. W dokumencie EMA podkreślono, że oczekuje się dodatkowych danych potwierdzających skuteczność bosutynibu w docelowym leczeniu ostatniego rzutu u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej, uprzednio leczonych z jednym lub więcej inhibitorem (ami), kinazy tyrozynowej i dla których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są uważane za odpowiednie sposoby leczenia. Do badania włączani będą pacjenci stosujący bosutynib w 4 lub późniejszej linii leczenia.

Źródło: EMA 2013

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bosulif (bosutynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu CML były inne produkty lecznicze należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. W 2016 r. zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości wydali pozytywne stanowisko w kwestii objęcie refundacją produktu leczniczego Iclusig (ponatynib). Natomiast w 2012 roku przedmiotem oceny AOTMiT były preparaty: Tasigna (nilotynib) oraz Sprycel (dasatynib). Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, wydał pozytywne stanowisko dla substancji czynnej nilotynib natomiast negatywną opinię dla substancji czynnej dasatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt. – [redacted] zł; ▪ Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt. - [redacted] zł.
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Bosulif.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Wnioskodawca zobowiązuje się do [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Preparat Bosulif (bosutyn b) stosowany we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2. Wiek powyżej 18 roku życia; 3. Stan ogólny 0-2 według WHO; 4. Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej lub akceleracji dotychczas leczenia imatinibem: <ol style="list-style-type: none"> a. u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I, b. którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem, c. u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR¹) w 6 miesiącu leczenia imatyn bem, d. u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]*(MR²) po 12 miesiącach leczenia imatynibem, e. którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą odpowiedź molekularną - BCR-ABL >0,1% [IS]* (MR³), f. ze stwierdzoną progresją choroby, g. nietolerujący imatinibu, 5. Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej dotychczas leczenia nilotynbem lub dasatynibem, nietolerujący nilotynibu lub dasatynibu, lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub dasatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group). 6. Świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group). <p>W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatinibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego i trzeciego rzutu (dasatynib, nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.</p>

Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. pojawienie się objawów nadwrażliwości na bosutynib; 2. utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3. stan sprawności 3-4 według WHO; 4. brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: <ol style="list-style-type: none"> a. brak remisji hematologicznej, b. brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph(+), ale jest ich mniej niż 35 %); 5. brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach; BCR-ABL >1% [IS]* (MR²); 6. znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7. progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.Filadelfia (Ph+).
Określenie czasu leczenia bosutynibem w programie	<p>Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla świadczeniobiorcy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.</p> <p>Bosutynib należy stosować po rozpoznaniu oporności lub nietolerancji imatynibu w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji.</p>
Schemat dawkowania leków w programie	<p>Zaleca się podawanie dawki 500 mg bosutynibu raz na dobę. Zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę jest dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym w sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8; • nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12. <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania bosutynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL leku Bosulif.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedłożony wniosek obejmuje populację pacjentów szerszą niż przedstawioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bosulif.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotinib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, zatem u których bosutynib byłby stosowany jako ostatnia linia leczenia. Natomiast populację docelową w przedłożonych analizach określono jako populację po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia), która jest szersza niż zaakceptowane przez EMA warunkowe wskazanie rejestracyjne.

Uwagi AOTMiT dotyczące niezgodności wnioskowanego wskazania ze wskazaniem zarejestrowanym oraz szczegółowy opis procesu rejestracji wraz z uwagami EMA przedstawiono w rozdziale 3.1 *Technologia wnioskowana* oraz 3.1.1.2 *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*.

Ponadto preparat Bosulif został dopuszczony do obrotu warunkowo. Firma Pfizer zobowiązała się do przedstawienia do 30.09.2018 ostatecznego raport z badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w populacji odpowiadającej zarejestrowanemu wskazaniu, gdyż aktualnie dostępne badanie (Cortes 2011) nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektów stosowania bosutynibu w ramach ostatniej linii leczenia u pacjentów z CML „Additional comprehensive clinical data are likely to be provided from a clinical interventional study of bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia (Ph+ CML) previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitor(s) and for whom imatinib, nilotinib and dasatinib are not considered appropriate treatment options. Approximately 150 patients will be enrolled primarily at large medical centres in Europe and the United States, with the intent to enroll up to 75 patients in the 4th or later line setting.” [EMA 2013]

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowane jest włączenie bosutynibu do istniejącego programu lekowego B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1).

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny bezpłatnie dla pacjentów).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Bosulif obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Pozostałe refundowane preparaty należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej finansowane są w ramach odrębnych grup limitowych:

- 1059.0, Dasatynib;
- 1072.0, Nilotynib;
- 1064.1, Imatynib-2.

Uwagi analityków Agencji do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, myeloproliferative neoplasms), których istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.

Źródło: Szczeklik 2011, PTOK 2013

Epidemiologia

Roczna zapadalność na CML wynosi około 1/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych CML występuje przed 20. rokiem życia.

Źródło: PTOK 2013

Etiologia i patogeneza

Rozwój przewlekłej białaczki szpikowej (CML) jest związany z pojawieniem się wzajemnej translokacji chromosomalnej (9;22)(q34;q11). W wyniku wymiany fragmentów chromosomów 9 i 22 powstaje skrócony chromosom 22 — chromosom Philadelphia (Ph), który niesie nowy gen, kodujący konstytutywnie aktywną fuzyjną kinazę BCR-ABL1. Związana z tym zmieniona aktywność kinazy ABL1 prowadzi do zwiększonej proliferacji, oporności na apoptozę i zaburzonej adhezji komórek.

Długotrwała ekspozycja komórek krwiotwórczych na patologicznie wysoką komórkową aktywność kinazy BCR-ABL1 prowadzi do zmiany ich właściwości biologicznych. Klinikzną manifestacją tych zmian jest progresja choroby z fazy przewlekłej (CP, chronic phase) do fazy akceleracji (AP, accelerated phase) i/lub kryzy blastycznej (BP, blastic phase)

Źródło: Żołnierowicz 2010, PTOK 2013

Leczenie i cele leczenia

Leczenie fazy przewlekłej ma wyeliminować komórki Ph(+) i przedłużyć życie. W tym celu stosuje się:

- inhibitory kinazy tyrozynowej – imatynib, dasatynib, nilotynib,
- alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego,
- interferon α (IFN- α) i hydroksymocznik (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób).

Źródło: Szczeklik 2011

Przebieg naturalny

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3-fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę. W ~50% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 30% limfoblastów. Niekiedy (u ~10%

chorych) dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku. Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

Źródło: Szczeklik 2011

Rokowanie

Przed wprowadzeniem do leczenia TKI u chorych na CML w przebiegu choroby u większości osób można było wyodrębnić 3 następujące po sobie fazy: CP (o średnim czasie trwania 3–5 lat), AP (9–12 miesięcy) i BP (3–6 miesięcy), z medianą czasu przeżycia chorych wynoszącą około 3–4 lat. W części przypadków obserwowano bezpośrednie przejście z CP do BP. U chorych leczonych TKI, niezależnie od fazy choroby, szybko dochodzi do eliminacji klonów komórkowych z obecną t(9;22), co w większości przypadków przekłada się na bezobjawowy przebieg schorzenia, dłuższe OS oraz mniejszą częstość transformacji CP do AP/BP. Od czasu zastosowania TKI mediana czasu przeżycia chorych na CML nie została osiągnięta i z pewnością będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat.

Odmiernym zagadnieniem jest przebieg choroby u chorych na CML poddanych allo-HSCT, które jest leczeniem z wyboru u osób wykazujących oporność na TKI. Przeprowadzenie allo-HSCT w tej grupie chorych umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy choroby. Trzeba jednak pamiętać, że 5-letnie OS jest wyraźnie niższe niż u chorych leczonych za pomocą TKI (60% vs.90%). Możliwy jest także nawrót choroby po allo-HSCT. Skumulowana częstość wznów po 15 latach wynosi 8%, a w przypadku dawcy niespokrewnionego — 2%. W ocenie szans na uzyskanie wyleczenia i/lub długotrwałego przeżycia należy także uwzględnić śmiertelność okołoprzeszczepową, ryzyko transplantacyjne według EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) oraz jakość życia po allo-HSCT, często obniżoną wskutek występowania objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa” w latach 2012 – 2016* (z podziałem na lata).

Lata	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)
2012	3 207
2013	3 396
2014	3 641
2015	3 805
2016*	3 026

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – marzec

Źródło: dane NFZ z dnia: 24/06/2016 - 25/06/2016

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Populację docelową dla preparatu Bosulif w przedłożonych analizach określono jako populację po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia). Należy jednak podkreślić, że populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę jest **szersza niż zaakceptowane przez EMA warunkowe wskazanie rejestracyjne**.

Uwagi AOTMiT dotyczące niezgodności populacji docelowej zdefiniowanej przez wnioskodawcę ze wskazaniem zarejestrowanym oraz szczegółowy opis procesu rejestracji wraz z uwagami EMA przedstawiono w rozdziale 3.1 *Technologia wnioskowana* oraz w rozdziale 3.1.1.2 *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*.

Warunkowe wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", którzy zostali zdefiniowani przez EMA jako pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotinib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano

za niewłaściwe produkty lecznicze, zatem **warunkowe wskazanie rejestracyjne bosutynibu ograniczono do stosowania w ramach ostatniej linii leczenia**. Potwierdzenie takiej praktyki klinicznej odnaleziono w polskich wytycznych PALG 2013, które rekomendują stosowanie bosutynibu w przypadku gdy nie zalecane jest stosowanie dasatynibu i nilotynibu z powodu występowania chorób współistniejących. Ponadto wytyczne NICE 2016 i AHS 2015 rekomendują stosowanie bosutynibu u chorych nietolerujących lub opornych na wszystkie inne TKI. Jednakże w wytycznych ELN 2013 (zaktualizowanych w 2015 r.) zaznaczono, że nie ma żadnych dowodów i konkretnych zaleceń dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma lub nawet trzema TKI. Tacy pacjenci tworzą niejednorodną grupę, w której można wyróżnić występowanie różnych przyczyn nawrotów choroby, takich jak niski poziom przestrzegania zaleceń lekarskich, występowanie skutków ubocznych czy oporności.

W wytycznych PALG 2013 oraz NICE 2016, jako technologię, która może być stosowana u pacjentów w ostatniej linii, u których pozostałe TKI nie są zalecane, u których rekomendowany jest hydroksymocznik.

W wytycznych PTOK 2013, NCCN 2016, PALG 2013, ELN 2013 (zaktualizowanych w 2015 r.) przedstawiono również zalecenia dla bosutynibu, który jest wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych wraz z nilotynibem i dasatynibem po niepowodzeniu terapii imatynibem stosowanym w I linii leczenia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26-27.11.2016. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p>PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</p>	<p>Rozpoczynając leczenie chorych na CML, należy pamiętać, że aktualnie w pierwszej linii leczenia można zastosować IM, DAZA lub NILO. Decyzję dotyczącą wyboru konkretnego leku należy podejmować na podstawie oceny stanu biologicznego pacjenta, ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby oraz obecności chorób współwystępujących. PALG zaleca, by rozważyć rozpoczęcie terapii od TKI II generacji (nilotynib lub dasatynib) z uwagi na dowody świadczące o wyższej skuteczności tych interwencji. Leczenie należy rozpocząć niezwłocznie po diagnozie, gdyż jego odwlekanie może pogarszać późniejszą odpowiedź na leczenie. Wybrany sposób terapii winien być kontynuowany do momentu pojawienia się objawów nietolerancji lub oporności na stosowane leczenie.</p> <p>U niektórych chorych można rozważyć łączne zastosowanie z TKI chemioterapii podobnej do wykorzystywanej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej, w zależności od typu przełomu blastycznego CML. W każdym z wymienionych przypadków, zarówno w fazie AP, jak i BP, po uzyskaniu poprawy hematologicznej i cytogenetycznej należy rozważyć allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) od zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnej lub niespokrewnionego.</p> <p>Niemожność uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych w pierwszej linii za pomocą wymienionych leków określa się mianem oporności pierwotnej. Oporność na TKI może się także pojawić u chorych, u których po podaniu tych leków uzyskano określoną odpowiedź na leczenie, na przykład hematologiczną, cytogenetyczną lub molekularną, a następnie ją utraciono (oporność wtórna).</p> <p>Aktualne rekomendacje dotyczące postępowania w przypadkach niepowodzenia terapii za pomocą IM obejmują: analizę biodostępności leku (pomiar stężenia leku we krwi), ocenę zgodności dawki zalecanej przez lekarza z dawką leku rzeczywiście przyjmowaną przez pacjenta (<i>compliance, adherence</i>), obecności chorób współwystępujących, charakteru odpowiedzi na IM (nietolerancja, niepowodzenie) oraz analizę obecności mutacji domeny kinazowej BCR-ABL1.</p> <p>Przełamanie oporności na IM stało się możliwe dzięki opracowaniu leków II generacji lepiej strukturalnie dopasowanych do budowy kinazy lub o odmiennym mechanizmie działania. Zarówno NILO, jak i DAZA hamują zależną od ATP fosforylację większości z mutantów BCR-ABL1, z wyjątkiem T315I.</p> <p>U pacjentów ze wznową cytogenetyczną należy zmienić terapię na alternatywny TKI inny niż imatynib (postępowanie preferowane) lub eskalować dawkę imatynibu do maks. 800 mg/d., jeśli występuje dobra tolerancja (jeśli chory nie jest kandydatem do terapii dasatynibem, nilotynibem, bosutynibem, ponatynibem lub omacetaksyną). Należy również ocenić możliwość wykonania allo-HSCT w zależności od odpowiedzi na terapię drugiej linii lub rozważenie leczenia w ramach próby klinicznej.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące postępowanie w przypadku stwierdzenia nietolerancji, odpowiedzi suboptymalnej, niepowodzenia terapii lub obecności objawów ostrzegawczych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem według zaleceń European LeukemiaNet z 2009 roku.</p> <table border="1" data-bbox="411 1899 1449 2027"> <thead> <tr> <th>Odpowiedź na leczenie</th> <th>Druga linia leczenia</th> <th>Trzecia linia leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nietolerancja</td> <td>Nilotynib, dasatynib</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź</td> <td>1. Imatyn b 600 lub 800 mg</td> <td>1. Kontynuuj nilotynib lub</td> </tr> </tbody> </table>	Odpowiedź na leczenie	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia	Nietolerancja	Nilotynib, dasatynib	-	Odpowiedź	1. Imatyn b 600 lub 800 mg	1. Kontynuuj nilotynib lub
Odpowiedź na leczenie	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia								
Nietolerancja	Nilotynib, dasatynib	-								
Odpowiedź	1. Imatyn b 600 lub 800 mg	1. Kontynuuj nilotynib lub								

	suboptymalna	2. Nilotynib, dasatyn b 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	dasatynib 2. allo-HSCT w przypadku występowania objawów ostrzegawczych (przed wystąpieniem oporności hematologicznej, nabyciem mutacji) i jeśli ryzyko transplantacyjne według EBMT $\leq 2^*$				
	Niepowodzenie	1. Nilotynib, dasatyn b lub 2. allo-HSCT u chorych z objawami progresji lub z obecną mutacją T315I 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	allo-HSCT				
	Obecność objawów ostrzegawczych	1. Kontynuuj imatynib 400 mg/d. 2. Obserwuj 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich					
<p>PALG 2013 (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych)</p>	<p>Leczenie pierwszej linii CML w fazie przewlekłej</p> <p>W leczeniu 1. linii CML w fazie przewlekłej rekomendowane jest stosowanie imatynibu w dawce 400 mg/d lub dasatyn bu w jednorazowej dawce dobowej 100 mg/d albo nilotynibu w dawce 2x300 mg/d. Wybrany sposób terapii należy kontynuować do momentu pojawienia się oporności lub objawów nietolerancji terapii.</p> <p>Leczenie za pomocą hydroksymocznika jest dopuszczalne jedynie przez krótki czas, a także u chorych, u których leczenie TKI nie jest zalecane.</p> <p>Nie ma konieczności stosowania hydroksymocznika przed wdrożeniem TKI w celu redukcji wysokiej leukocytozy w chwili rozpoznania CML. Podawanie interferonu α jest opcją leczenia kobiet w ciąży z CML. Lek ten należy także stosować w okresie koncepcji oraz podczas karmienia (vide leczenie kobiet w ciąży). Możliwe jest również zastosowanie interferonu α u pacjentów niskiego ryzyka niepomyślnego przebiegu CML, u których zastosowanie TKI z powodu współwystępowania schorzeń dodatkowych lub przyjmowania innych leków nie jest zalecane.</p> <p>Leczenie pacjentów z opornością/nietolerancją 1. linii terapii imatynibem w dawce 400 mg/d w fazie przewlekłej</p> <p>Pierwotną oporność na leczenie TKI należy rozpoznać u chorych, którzy po określonym czasie trwania terapii nie uzyskują określonego typu odpowiedzi na leczenie. Oporność wtórna dotyczy pacjentów, u których dochodzi do utraty wcześniej uzyskanej odpowiedzi w dowolnym momencie prowadzonego leczenia. Stwierdzenie oporności jest równoznaczne z niepowodzeniem leczenia i wymaga zmiany sposobu prowadzenia terapii. Zdecydowana większość pacjentów dobrze toleruje leczenie IM i pozostałymi TKI, a działania uboczne najczęściej są słabo wyrażone, łatwe do opanowania leczeniem objawowym i najczęściej nie powodują konieczności zmiany stosowanego leczenia. Należy jednak podkreślić, że ich występowanie może istotnie wpływać na skuteczność prowadzonej terapii, a u niewielkiego odsetka chorych być przyczyną odstawienia leku z powodu jego nietolerancji.</p> <p>Pacjenci pozostający w fazie przewlekłej, niekwalifikujący się do allo-HCT w drugiej linii leczenia, powinni otrzymać TKI II generacji – dasatynib w dawce 100 mg/d lub nilotynib w dawce 2x400 mg/d (ewentualnie bosutynib w dawce 500 mg/d). Wybór leku należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>Pacjenci z opornością lub nietolerancją leczenia pierwszej linii kwalifikujący się do allo-HCT pozostający w fazie przewlekłej także powinni otrzymać TKI II generacji: dasatyn b 100 mg/d lub nilotynib 2 x 400 mg/d (lub ewentualnie bosutynib w dawce 500 mg/d). Wybrane leczenie należy kontynuować, jeśli po 3 miesiącach leczenia uzyska się minimalną odpowiedź cytogenetyczną (minCyR; minimal Cytogenetic Response; Ph+ 66– 95%), po 6 miesiącach CCyR, a po 12 miesiącach MMR . Przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii (bez określonej odpowiedzi w wymienionych punktach czasowych) zalecane jest rozważenie decyzji o przeprowadzeniu allo-HCT.</p> <p>Ponieważ dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących TKI II generacji w przypadku nietolerancji/oporności na IM, wybór leku drugiego rzutu powinien nastąpić po indywidualnej, wnklowej analizie ich przyczyn, po ocenie skuteczności, profilu działań ubocznych i bezpieczeństwa potencjalnego leku drugiego rzutu oraz analizie schorzeń współistniejących u konkretnego pacjenta i możliwości jego dostosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dla terapii CML w fazie przewlekłej</p> <table border="1" data-bbox="411 1951 1422 2040"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1951 759 1995">Typ/faza choroby</th> <th data-bbox="759 1951 1422 1995">Rekomendacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="411 1995 1422 2040">Leczenie 1. linii</td> </tr> </tbody> </table>			Typ/faza choroby	Rekomendacja	Leczenie 1. linii	
Typ/faza choroby	Rekomendacja						
Leczenie 1. linii							

Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d, dasatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 x 300 mg/d
Leczenie 2. linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie imatynibu	Dasatyn b 100 mg/d, nilotynib 2 x 400 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
Nietolerancja lub niepowodzenie dasatynibu	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu	Dasatyn b 100 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	AlloSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I. U chorych z mutacją T315I niekwalif kujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d lub omacetaksyną.
Leczenie 3. linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie dasatynibu	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu	Dasatyn b 100 mg/d lub bosutynib 500 mg/d
Nietolerancja lub niepowodzenie bosutynibu	Dasatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 x 400 mg/d
Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	AlloSCT U chorych z mutacją T315I niekwalif kujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d lub omacetaksyną.

Strategia wyboru TKI II generacji

Wybór leku 2. linii należy dokonać w oparciu o analizę profilu działań niepożądanych określonego TKI II generacji i profilu schorzeń współistniejących u danego pacjenta. Należy jednak podkreślić, że dotychczasowe rekomendacje ELN nie zawierają wskazań co do konieczności dokonywania wyboru TKI II generacji w zależności od obecności chorób towarzyszących. Sugeruje się, aby przy wyborze TKI II generacji wziąć pod uwagę zwłaszcza działania niepożądane pojawiające się najczęściej oraz te, które niosą ze sobą istotne zagrożenie życia. Dasatynib nie jest zalecany u chorych z rozpoznany wcześniej wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym oraz u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym lub zastoinową niewydolnością serca. Nilotyn b nie jest zalecany u osób z wcześniej zdiagnozowanym ostrym zapaleniem trzustki, niekontrolowaną cukrzycą, aktywną chorobą wątroby oraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych. Ostrożność w stosowaniu tego leku należy wykazać także w przypadku obecności u chorego czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów leczonych nilotynibem może dochodzić do hiperglikemii. Uważa się jednak, że w przypadkach tych zwykle nie dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy. Okazało się także, że hiperglikemia może ustąpić po korekcie BMI i zastosowaniu odpowiedniej diety. W badaniach przedklinicznych wykazano, że stosowanie nilotynibu prowadzi do wydłużenia odstępu QT, a w zaleceniach NCCN zastrzeżono, że wartość odstępu QT (skorygowanego do częstości akcji serca; QTc) przed leczeniem przekraczająca 450 msec stanowi przeciwwskazanie do stosowania nilotyn bu. Podobnie wydłużenie QTc powyżej 480 msec w trakcie stosowania leku jest podstawą do podjęcia decyzji o odstawieniu nilotyn bu ze względu na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych dla życia arytmii w tym torsade de pointe. Ponieważ w badaniu DASISION stwierdzono wydłużenie QTc powyżej 450 msec u 2,5% pacjentów stosujących dasatynib oraz u 4,5% pacjentów otrzymujących IM, powyższa rekomendacja dotyczy także tych leków. U chorych z wydłużonym QTc zalecane jest stosowanie **bosutynibu**, który nie wydłuża przewodnictwa w mięśniu serca

Leczenie fazy akceleracji

W przypadkach świeżo rozpoznanej CML w fazie akceleracji zalecanym leczeniem pierwszego wyboru, po wykluczeniu obecności mutacji T315I, jest podawanie IM w dawce 600 mg/d. Celem takiego leczenia jest osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej i przywrócenie fazy przewlekłej choroby. Możliwości osiągnięcia trwałej odpowiedzi cytogenetycznej są niewielkie. Dlatego też po uzyskaniu fazy przewlekłej CML należy dążyć do allo-HCT z wykorzystaniem dawcy rodzińskiego lub w pełni zgodnego w HLA dawcy niespokrewnionego.

Faza akceleracji może wystąpić również u chorych, którzy początkowo wykazywali dobrą odpowiedź na leczenie 1. linii IM. W takiej sytuacji, po wykluczeniu obecności mutacji T315I, zalecane jest zastosowanie nilotynibu lub dasatynibu, a po uzyskaniu fazy przewlekłej kwalifikacja do allo-HCT lub kontynuacja terapii, gdy nie ma możliwości przeprowadzenia transplantacji (brak dawcy, starszy wiek, choroby współistniejące).

Leczenie fazy kryzy blastycznej

W przypadkach świeżo rozpoznanej CML w fazie kryzy blastycznej leczeniem pierwszego wyboru jest IM. Celem tej terapii jest uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i przywrócenie przewlekłej fazy choroby. W

	<p>przypadku kryzy blastycznej odpornej na IM (tzn. niezyskania fazy przewlekłej po 1–3 miesięcy terapii) lub która wystąpiła w trakcie terapii IM, należy zastosować dasatynib. W przypadku nieskuteczności dasatynibu należy zastosować polichemioterapię przewidzianą dla ostrych białaczek mieloblastycznych (AML) lub limfoblastycznych (ALL). W przypadku kryzy mieloblastycznej zalecane są protokoły przewidziane dla AML – najczęściej schemat DA (daunorubicyna z arabionzydem cytozyny), a w przypadku kryzy limfoblastycznej chemioterapia oparta na winkrystynie, adriamycynie i prednizonie.</p> <p>W każdym przypadku, gdy jest to możliwe, należy dążyć do przeprowadzenia allo- HCT.</p> <p>Wskazania do alogenicznej transplantacji komórek hemopoetycznych w CML</p> <p>Do czasu zastosowania imatynibu allo-HSC była uważana za jedyną metodę pozwalającą na trwałe wyleczenie CML. Jednak ze względu na duże ryzyko powikłań związanych z tą procedurą – w tym śmiertelnych, od czasu wprowadzenia TKI allo-HCT jest metodą zarezerwowaną do zastosowania w przypadku uzyskania drugiej fazy przewlekłej po wystąpieniu akceleracji lub kryzy blastycznej, a także w obliczu całkowitej oporności na TKI.</p>
<p>AHS 2015 (Alberta Health Services)</p>	<p>TKI II generacji (nilotinib lub dasatynib) są zalecane u pacjentów z opornością na imatynib / nietolerancją lub u których nie osiągnięto któregośkolwiek z etapów leczenia. W wyborze TKI II generacji należy kierować się występowaniem chorób współistniejących u danego pacjenta.</p> <p>U pacjentów w fazie akceleracji leczenie należy rozpocząć od TKI z uwzględnieniem transplantacji</p> <p>U pacjentów w fazie kryzy blastycznej leczenie należy rozpocząć od chemioterapii indukcyjnej wraz z TKI i z uwzględnieniem transplantacji.</p> <p>Stosowanie bosutinibu jest możliwe u chorych nietolerujących lub opornych na wszystkie inne TKI.</p>
<p>NICE 2016 (National Institute for Health and Care Excellence)</p>	<p>Wytyczne NICE zostały zaktualizowane w sierpniu 2016 i zastąpiły wytyczne opublikowane w listopadzie 2013. Powtórna ocena zostanie przeprowadzona w sierpniu 2019 r.</p> <p>Bosutinib jest zalecany jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeni byli wcześniej 1 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej i imatynib, nilotinib i dasatynib nie są właściwymi opcjami terapeutycznymi. <p>W leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML, NICE rekomenduje stosowanie imatynibu w dawce standardowej lub nilotinbu. Nilotynib jest również rekomendowany jako leczenie drugiego rzutu dla osób w fazie przewlekłej lub akceleracji, opornych na leczenie standardową dawką imatynibu lub nie tolerujących imatynibu. Dasatyn b i wysokie dawki imatynibu nie są zalecane w leczeniu CML w przypadku oporności na standardowe dawki imatynibu. NICE wskazuje również, że w praktyce klinicznej, jako ostatnia linia leczenia farmakologicznego stosowany jest hydroksymocznik.</p>
<p>NCCN 2016 (National Comprehensive Cancer Network)</p>	<p>Według wytycznych, u pacjentów po niepowodzeniu terapii 1. linii z wykorzystaniem imatynibu, preferowana jest zmiana terapii na alternatywne TKI (inne niż imatynib). W przypadku niepowodzenia terapii I linii nilotinibem lub dasatynibem zaleca się leczenie innym inhibitorem TKI II generacji. U pacjentów z nietolerancją na TKI, należy również rozważyć zastosowanie terapii interferonem, omacetaksyną i wykonanie allo-HCT.</p> <p>U pacjentów w fazie akceleracji rekomendowane jest zastosowanie TKI (imatynibu, dasatyn bu, niloty n bu, bosutinibu lub omacetaksyny), natomiast u pacjentów w fazie kryzy blastycznej rekomendowane jest połączenie terapii TKI z schematami chemioterapii.</p> <p>W fazie kryzy blastycznej oraz akceleracji należy zawsze dążyć do wykonania alloSCT. Chorych z CML w fazie AP lub BP powstałej w wyniku progresji fazy CP, alloSCT powinien być poprzedzony terapią z użyciem niestosowanego dotąd TKI.</p>
<p>ELN 2013, 2015 (European LeukemiaNet)</p>	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>W pierwszej linii leczenia pacjentów w fazie przewlekłej CML wytyczne ELN rekomendują stosowanie imatynibu, nilotinibu lub dasatynibu. Zaznaczono, że nilotinib i dasatynib są preparatami o silniejszym działaniu i wywołują szybsze i głębsze remisje jednakże nie ma jeszcze jednoznacznych dowodów na uzyskiwanie większych korzyści ze stosowania preparatów TKI II generacji w pierwszej linii leczenia. U pacjentów wysokiego ryzyka znajdujących się w fazie kryzy blastycznej i akceleracji, mogą w większym stopniu skorzystać z rozpoczęcia leczenia za pomocą TKI drugiej generacji.</p> <p>Druga linia leczenia</p> <p>Zmiana leczenia w ramach drugiej linii jest konieczna w przypadku niepowodzenia (oporność), jak również w przypadku wystąpienia skutków ubocznych, które uniemożliwiłyby optymalne dawkowanie, wpływających na jakość życia lub zagrażających życiu pacjenta. Jeśli zmiana terapii jest wymagana z powodu wystąpienia skutków ubocznych, możliwe jest zastosowanie wszelkich innych dostępnych TKI (w tym imatynibu jako terapię II rzutu po zastosowaniu TKI II generacji). Po nieskuteczności imatyn bu w pierwszej linii leczenia, w kolejnej linii rekomendowane jest stosowanie innych dostępnych TKI (dasatynib, nilotinib, bosutinib, ponatinib).</p> <p>Niestety, nie istnieją żadne badania porównujące różne TKI w drugiej linii. W związku z tym wyboru leku</p>

drugiego rzutu należy dokonać z uwzględnieniem wieku pacjenta, chorób współistniejących, występowania mutacji, rodzaju skutków ubocznych, dostępności leku oraz kosztu jego stosowania.

Trzecie linia leczenia

Nie ma żadnych dowodów i konkretnych zaleceń dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma lub nawet trzema TKI. Tacy pacjenci tworzą niejednorodną grupę, w której można wyróżnić występowanie różnych przyczyn nawrotów choroby, takich jak niski poziom przestrzegania zaleceń lekarskich, występowanie skutków ubocznych czy oporności.

U pacjentów w fazie akceleracji należy rozważyć allo-SCT chyba że osiągnięto optymalną odpowiedź na leczenie z zastosowaniem TKI.

Chorych z CML w fazie AP lub BP powstałej w wyniku progresji fazy CP, alloSCT powinien być poprzedzony terapią z użyciem niestosowanego dotąd TKI (ponatinib w przypadku mutacji T315I), a następnie allo SCT u wszystkich pacjentów.

U pacjentów w fazie przewlekłej, przeszczep jest rekomendowany w sytuacji stwierdzenia oporności lub nietolerancji na co najmniej jedną terapię TKI II generacji.

U pacjentów w fazie kryzy blastycznej zalecane jest zastosowanie intensywnej chemioterapii z lub bez TKI w celu powrotu do fazy przewlekłej i wykonania allo-SCT.

Typ/faza choroby	Rekomendacje dla fazy przewlekłej CML
Leczenie 1. linii	
Wszyscy pacjenci	Imatynib, dasatynib lub nilotyn b
Leczenie 2. linii	
Nietolerancja na TKI – wszyscy pacjenci	Inny, akceptowany TKI (imatynib, nilotynib, dasatyn b)
Niepowodzenie imatyn bu	Dasatyn b, nilotynib, bosutynib lub ponatynib
Niepowodzenie nilotynibu	Dasatynib, bosutynib lub ponatynib AlloSCT
Niepowodzenie dasatynibu	Nilotynib, bosutynib lub ponatyn b AlloSCT
Leczenie 3. linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie 2 poprzednich TKI	Inny niż uprzednio stosowane TKI AlloSCT
Mutacja T315I	
Wszyscy pacjenci	Ponatyn b AlloSCT

ESMO 2012 (European Society for Medical Oncology)	<p>Hydroksymocznik może być stosowany przez krótki okres, w fazie przedleczenia CML u pacjentów z leukocytozą i trombocytozą. Interferon-α (IFN) był złotym standardem leczenia przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej. Imatynib był pierwszym TKI i jest nadal złotym standardem leczenia pierwszego rzutu na świecie. W ostatnich latach TKI drugiej generacji (nilotinib i dasatyn b) zostały zatwierdzone w leczeniu drugiej linii, a także w leczeniu pierwszego rzutu.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dla terapii CML w fazie przewlekłej</p>
	Rekomendacja
	Leczenie 1. linii – faza przewlekła
	Imatynib 400 mg/d, dasatynib 100 mg/d lub nilotinib 2 x 300 mg/d
	Leczenie 2. linii – faza przewlekła
	W przypadku nietolerancji terapii TKI należy rozpocząć leczenie innym TKI, biorąc pod uwagę skutki uboczne pierwszego TKI.
	W przypadku niepowodzenia imatinibu należy rozpocząć leczenie nilotinibem lub dasatin bem, biorąc pod uwagę obecność i rodzaj mutacji BCR-ABL KD
	W przypadku niepowodzenia terapii nilotinibem lub dasatynibem, należy rozpocząć terapię niestosowanym w dotąd TKI (dasatynib lub nilotin b). Należy rozważyć przeprowadzenie alloHSCT
	Leczenie 3. linii – faza przewlekła
	W przypadku niepowodzenie 2 lub 3 TKI należy rozważyć alloHSCT
Faza akceleracji/kryzy blastycznej	
Należy rozpocząć terapię nie stosowanym uprzednio TKI oraz rozważyć chemioterapię i AlloSCT	
	<p>W wytycznych nie uwzględniono bosutyn bu jako opcji terapeutycznej w leczenia PBSz. Bosutyn b został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 marca 2013 r., natomiast wytyczne opubl kowano na podstawie w czerwcu 2012 r.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz Ogólnokrajowego Stowarzyszenia Pomocy Chorym Na Przewlekłą Białaczką Szpikową.

Otrzymało 1 opinię od Ogólnokrajowego Stowarzyszenie Pomocy Chorym Na Przewlekłą Białaczką Szpikową, jednak decyzją Prezesa nie włączono otrzymanej opinii do AWA.

3.5. Refundowane technologie medyczne

W Polsce w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową, refundacją ze środków publicznych objęto 3 preparaty należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib, nilotinib oraz dasatynib.

Imatynib jako 1. linia leczenia, jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach katalogu C „*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*”.

Pacjenci z CML, u których nie uzyskano oczekiwanej poprawy w wyniku stosowania imatinibu mogą korzystać z inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji, które są finansowane w ramach programu lekowego „*Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)*”. Aktualnie dostępnymi opcjami są nilotinib i dasatynib, przy czym wybór preparatu pozostawiony został do decyzji lekarza.

W przypadku **nilotinibu** i **dasatynibu** kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+),
- wiek powyżej 18. roku życia,
- stan ogólny 0–2 w skali WHO,
- pacjentów w fazie przewlekłej lub akceleracji leczonych dotychczas imatynibem:
 - u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I,

- którzy nie osiągnęli:
 - remisji hematologicznej po ≥ 3 miesiącach leczenia,
 - częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem,
 - odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem,
- którzy utracili uzyskaną wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną,
- ze stwierdzoną progresją choroby,
- nietolerujący imatynibu.

Szczegółowe dane dotyczące refundacji inhibitorów kinazy tyrozynowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Inhibitory kinazy tyrozynowej refundowane w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finans. [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłat.
Imatynib Katalog C – Chemioterapia. Grupa limitowa: 1064.1, Imatynib -2						
Imatinib Accord, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	270	283,5	283,5	C.70.a.	bezpłatny
Imatinib Accord, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	540	567	567		
Imatinib Teva, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	351	368,55	368,55		
Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	702	737,1	737,1		
Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1080	1134	567		
Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	2160	2268	1134		
Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	540	567	567		
Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	1080	1134	1134		
Telux, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	270	283,5	283,5		
Telux, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	540	567	567		
Dasatynib Katalog B – programy lekowe. Grupa limitowa: 1059.0, Dasatynibum						
Sprycel, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	5603,87	5884,06	5884,06	B.14.	bezpłatny
Sprycel, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	14009,68	14710,16	14710,16		
Sprycel, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	14009,68	14710,16	14710,16		
Sprycel, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	11207,74	11768,13	11768,13		
Sprycel, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	19613,56	20594,24	20594,24		
Nilotynib Katalog B – programy lekowe. Grupa limitowa: 1072.0, Nilotynib						
Tasigna, kaps., 200 mg	112 szt.	14672,01	15405,61	15405,61	B.14.	bezpłatny

Załącznik B.14. Program lekowy „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)” w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Załącznik C.70.a – Przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C92.1) w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Źródło: Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wskazanie refundacyjne dla preparatu Bosulif obejmuje leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML). Jako technologię alternatywną dla bosutynibu w tej populacji pacjentów wskazano inne preparaty TKI stosowane i refundowane w ramach II i III linii leczenia w Polsce (**dasatynib, nilotynib**).

W ramach niniejszego wskazania refundacyjnego, wnioskodawca wyodrębnił ponadto subpopulację pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu, dla której przedstawiono dodatkowe porównanie z **hydroksymocznikiem**.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Dasatynib, nilotynib w populacji pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML).</p> <p>Hydroksymocznik w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu</p>	<p>„[...] dasatynib i nilotynib refundowane są w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. w II i dalszych rzutach leczenia PBSz, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)”. Dasatynib i nilotynib to obecnie jedyne dostępne w Polsce w II i III rzucie leczenia PBSz (Ph+) leki, w związku z czym oba stanowią odpowiednie komparatory dla bosutynibu w docelowej populacji chorych w warunkach polskich”.</p>	<p>Wybór komparatorów jest zgodny ze zdefiniowaną przez Wnioskodawcę populacją docelową i kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że populacja z wniosku refundacyjnego czyli pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML) jest niezgodna z warunkowym wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p>W polskiej praktyce klinicznej, nilotynib i dasatynib stosowane i refundowane są zamiennie w II i III linii leczenia, zatem biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne dla produktu Bosulif (ostatnia linia leczenia u pacjentów z nietolerancją/nieskutecznością/opornością na dasatynib i/lub nilotynib), nie można uznać nilotynibu i dasatynibu za technologie alternatywne dla wnioskowanego leku.</p> <p>Pacjenci w II i III linii leczenia, którzy w dalszym ciągu mają możliwość zastosowania dasatynibu lub nilotynibu, stanowią populację off-label dla bosutynibu.</p> <p>Zarejestrowana populacja pacjentów określana jest przez EMA jako pacjenci w ostatniej linii leczenia, którzy aktualnie nie mają już możliwości innego niż bosutynib aktywnego leczenia ze względu na stwierdzenie nieskuteczności/nietolerancji/oporności na leczenie imatynibem, dasatynibem i nilotynibem. <i>“Based on post-hoc analyses from study 200-WW (Cortes 2011), bosutinib has demonstrated a positive risk-benefit balance in patients who had exhausted all available TKI therapies (imatynib, dasatinib and nilotinib) or for whom treatment with other available TKIs was deemed unsuitable by their physicians. This data includes patients with primary and acquired resistance as well as those with intolerance to the approved TKI.”</i> [EMA 2013]</p> <p>Zgodnie z opinią EMA, brak badań porównujących bosutynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dasatynib i nilotynib) uniemożliwia dopuszczenie do obrotu bosutynibu w ramach II linii leczenia. Zaznaczono ponadto, że preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z “niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” (ang. <i>Unmet Medical Need</i>), u których byłby stosowany jako ostatnia linia leczenia.</p> <p>Stanowisko Agencji znalazło potwierdzenie w dokumencie HAS 2014, w którym uznano, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dasatynibu i nilotynibu nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnymi dla bosutynibu, który stosowany jest gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi.</p> <p>W związku z powyższym, a także w oparciu o wyniki analiz zagranicznych agencji HTA, jako kluczowy komparator dla bosutynibu należy wskazać hydroksymocznik, który stosowany jest u pacjentów po wyczerpaniu możliwości stosowania aktywnego leczenia preparatami TKI.</p> <p>Porównanie bosutynibu z hydroksymocznikiem dla wskazanej subpopulacji pacjentów stanowi przekazane przez wnioskodawcę uzupełnienie analiz w ramach zidentyfikowanych przez Agencję niezgodności z wymaganiami minimalnymi.</p>

Komentarz AOTMiT

Wybór hydroksymocznika jako technologii alternatywnej dla bosutynibu stosowanego w ramach ostatniej linii leczenia został potwierdzony przez polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz zagraniczne agencje HTA. Według PALG 2013, hydroksymocznik jest rekomendowany u pacjentów, u których stosowanie dostępnych terapii TKI jest niezalecane. Hydroksymocznik został również zaakceptowany jako komparator dla bosutynibu stosowanego u pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” w analizach HTA ocenianych przez NICE, SMC, CADTH.

Jako technologię alternatywną dla bosutynibu stosowanego w ramach ostatniej linii leczenia rozważano również przeszczep komórek macierzystych, jednakże według NICE, allo-HCT będzie przeprowadzany gdy zawiodą wszystkie inne opcje farmakoterapii inhibitorami kinazy tyrozynowej. Komisja NICE uznała, że w praktyce klinicznej bosutynib będzie stosowany przed przeszczepem komórek macierzystych.

Organizacja HAS w dokumencie opublikowanym w 2014 r. wskazała ponadto preparat Iclusig (ponatynib) jako technologię, która mogłaby stanowić komparator dla bosutynibu. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego: „*Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem*” był przedmiotem oceny Agencji w 2016 r. Kryteria włączenia do programu obejmowały pacjentów w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych, zatem leczenie ponatynibem stanowiłoby ostatnią linię terapii. Preparat Iclusig uzyskał rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji pod warunkiem wyeliminowania z programu pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i skłonnością do powikłań zakrzepowych oraz modyfikacji instrumentu podziału ryzyka. Należy jednak podkreślić, że preparat Iclusig nie znajduje się obecnie na liście leków refundowanych (zgodnie z obwieszczeniem z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r.).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynbu.	-Badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 18 r.ż.; -badania z grupami pacjentów o liczebności < 50; -badania obejmujące specyficzne populacje (np. chorzy starsi, pacjenci rasy żółtej lub czarnej, kobiety w ciąży).	Populacja docelowa we wniosku refundacyjnym została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia do jednoramiennego badania Cortes 2011, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu stosowanego w ramach II i III linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że ww. badanie nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif. Zarówno kryteria włączenia do badania Cortes jak i uzgodnionego programu lekowego są szersze niż warunkowo zaakceptowane przez EMA wskazanie rejestracyjne , które dotyczy pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. <i>Unmet Medical Need</i>). Warunkowe wskazanie rejestracyjne bosutynibu ograniczono do stosowania w ramach ostatniej linii leczenia, u pacjentów z nietolerancją/nieskutecznością/opornością na dasatynib i/lub nilotynib. Stosowanie bosutynibu u pacjentów w II i III linii leczenia, którzy mieliby nadal możliwość zastosowania innych TKI II generacji (dasatynib, nilotynib), stanowiłoby populację off-label. Wskazaniu rejestracyjnemu odpowiada subpopulacja pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu, która została wyodrębniona przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi. Uwagi AOTMiT dotyczące niezgodności populacji docelowej zdefiniowanej przez wnioskodawcę ze wskazaniem zarejestrowanym oraz szczegółowy opis procesu rejestracji wraz z uwagami EMA przedstawiono w rozdziale 2.2. <i>Kompletność dokumentacji</i> oraz 3.1.1.2 <i>Status rejestracyjny wnioskowanej technologii</i>
Interwencja	Bosutynib w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Lekniczego (ChPL) w II rzucie lub dalszych rzutach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	-	Zgodnie z ChPL zalecana dawka to 500 mg bosutynibu raz na dobę. W niektórych sytuacjach (opisanych w rozdziale 3.1.1.1. <i>Charakterystyka wnioskowanej technologii</i>) istnieje możliwość zwiększenia dawki do 600 mg/dobę.

Komparatory	<p>Dasatynib i nilotynib w dawkach zgodnych z ChPL w II rzucie lub dalszych rzutach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej;</p> <p>Hydroksymocznik (w dowolnej dawce) w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynbu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu.</p>	-	<p>W polskiej praktyce klinicznej, nilotynib i dasatynib stosowane są zamiennie w II i III linii leczenia, zatem biorąc pod uwagę warunkowe wskazanie rejestracyjne dla produktu Bosulif (ostatnia linia leczenia, u pacjentów z nietolerancją/nieskutecznością/opornością na dasatynib i/lub nilotynib), nie można uznać nilotynibu i dasatynibu za technologie alternatywne dla wnioskowanego leku.</p> <p>Jako kluczowy komparator dla bosutinibu należy wskazać hydroksymocznik, który stosowany jest u pacjentów po wyczerpaniu możliwości stosowania aktywnego leczenia preparatami TKI.</p> <p>Uwagi AOTMiT dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i></p>
Punkty końcowe	<p>Co najmniej 1 z następujących:</p> <p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • progresja choroby; • odpowiedź cytogenetyczna; • odpowiedź hematologiczna; • odpowiedź molekularna; • jakość życia; <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych; • nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych. 	-	Brak uwag.
Typ badań	<p>W pierwszej kolejności wyszukiwano randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT). W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. nierandomizowane badania prospektywne.</p> <p>W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bosutinib z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.</p>	<p>- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</p> <p>- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</p> <p>- opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów;</p> <p>- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;</p>	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>W toku wyszukiwania wybierano badania, w których wyniki były przedstawione dla poszczególnych faz choroby, w których horyzont czasowy wynosił co najmniej 12 miesięcy.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.</p>		Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w następujących systemach baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 1 marca 2016 r.;
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 1 marca 2016 r.;
- Cochrane Library z datą odcięcia 1 marca 2016 r.;
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą odcięcia 1 marca 2016 r.

Dodatkowo, w ramach uzupełnień niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, niniejszej analizie wykorzystano przegląd systematyczny przeprowadzony w 2013 r. przez Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), opublikowany na stronie National Institute for Health Research (NIHR). Celem raportu była ocena skuteczności stosowania bosutynibu w leczeniu chorych po nieskuteczności imatynibu z CML w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością chromosomu Philadelphia, w porównaniu z m.in. hydroksymocznikiem. Raport powstał na potrzeby procesu refundacyjnego prowadzonego w The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dla bosutynibu.

Wyszukiwanie prowadzono w bazach:

- Embase z datą odcięcia 21 stycznia 2013 r.;
- MEDLINE (Ovid MEDLINE[R]) z datą odcięcia 21 stycznia 2013 r.;
- EBM Reviews z datą odcięcia 21 stycznia 2013 r.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla hydroksymocznika:

- MEDLINE (PubMed) z datami odcięcia od 1 lipca 2012 r. do 15 listopada 2016 r.;
- Embase (EMBASE.com) z datami odcięcia od 1 lipca 2012 r. do 15 listopada 2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach EMBASE, MEDLINE (PubMed) oraz Cochrane. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.12.2016.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zakwalifikowano 2 opracowania wtórne (przedstawione w rozdziale 4.3. *Komentarz* Agencji), 1 badanie kliniczne oceniające stosowanie bosutynibu w leczeniu CML, 5 badań oceniających skuteczność nilotynibu oraz dasatynibu oraz 2 badania, w których oceniano skuteczność stosowania hydroksymocznika:

- Cortes 2011 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosutynibu w leczeniu przewlekłej fazy CML oraz zaawansowanej choroby (faza akceleracji i faza przełomu blastycznego PBSz oraz ostra białaczka limfoblastyczna) – 6 publikacji (Cortes 2011, Khoury 2012, Trask 2012, Kantarjian 2014, Gambacorti-Passerini 2014, Gambacorti-Passerini 2015) oraz wyniki badania przedstawione na stronie internetowej ClinicalTrials.gov;
- Shah 2008 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dasatynibu w leczeniu przewlekłej fazy CML – 3 publikacje (Shah 2008, Shah 2010, Shah 2014);
- Kantarjian 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dasatynibu w leczeniu fazy akceleracji CML – 1 publikacja (Kantarjian 2009);
- Saglio 2010 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dasatynibu w leczeniu fazy przełomu blastycznego CML – 2 publikacje (Saglio 2010, Cortes 2007);
- Kantarjian 2007 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nilotynibu w leczeniu przewlekłej fazy CML – 5 publikacji (Kantarjian 2007, Hughes 2009, Kantarjian 2011, Branford 2012, Giles 2013);
- Le Courte 2007 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nilotynibu w leczeniu fazy akceleracji CML – 2 publikacje (Le Courte 2007, Le Courte 2012).
- Ibrahim 2011 – badanie obserwacyjne bazujące na porównaniu historycznym dwóch kohort pacjentów: chorych przyjmujących imatynib w I linii leczenia, a w przypadku niepowodzenia terapii, nilotynib lub dasatynib w II linii leczenia oraz chorych po nieskuteczności interferonu alfa w I linii leczenia, którzy po niepowodzeniu terapii interferonem alfa kontynuowali ją, albo rozpoczęli chemioterapię (hydroksymocznik lub busulfan w II linii leczenia).
- Kantarjian 2007 – badanie obserwacyjne na grupie pacjentów, którzy przerwali leczenie imatynibem i rozpoczęli stosowanie innych TKI, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych lub innego leczenia.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutyribu z hydroksymocznikiem oraz bosutyribu z dasatynibem i nilotynibem.

Uwaga AOTMiT

Populacja docelowa we wniosku refundacyjnym została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia do jednoramiennego badania Cortes 2011, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutyribu stosowanego po niepowodzeniu imatynibu w ramach II i III linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że ww. badanie nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif, a tym samym nie wyodrębniono w nim subpopulacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", dla których zastosowanie bosutyribu byłoby ostatnią linią leczenia. Zarejestrowane wskazanie odpowiadało tylko niewielkiej części pacjentów z badania Cortes 2011 (52 z 546 osób) pochodzących z analizy post hoc. Wyniki ww. analizy post-hoc nie zostały przedstawione Agencji przez wnioskodawcę, jednakże podsumowanie tych wyników odnaleziono w dokumencie EMA 2013 oraz ChPL Bosulif.

W związku z powyższym, możliwość wnioskowania o skuteczności bosutyribu w populacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" na podstawie ogólnej populacji po niepowodzeniu imatynibu w badaniu Cortes 2011, jest ograniczona. **Jako główne dane kliniczne należy aktualnie uznać wyniki analizy post-hoc, na podstawie których warunkowo zarejestrowano preparat Bosulif.**

Jednakże kluczowymi informacjami dla Agencji byłyby dane z ostatecznego raportu z badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutyribu w populacji odpowiadającej zarejestrowanemu wskazaniu, które firma Pfizer zobowiązała się przedstawić do dn. 30.09.2018 jako warunek przedłużenia dopuszczeniu do obrotu produktu Bosulif.

Należy podkreślić, że stosowanie bosutyribu u pacjentów w II i III linii leczenia, którzy mieliby nadal możliwość zastosowania innych TKI II generacji (dasatynib, nilotynib), **stanowiłoby populację off-label.** Zatem w opinii Agencji, przedstawione przez wnioskodawcę **porównanie bosulifu z dasatynibem/nilotynibem nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym**, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnymi dla bosutyribu, który stosowany jest w sytuacji gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi. W związku z powyższym, w niniejszej AWA odstąpiono od charakterystyki badań dotyczących nilotynibu i dasatynibu, natomiast wyniki odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu i dasatynibu przedstawiono jako dodatkowe informacje tylko dla okresów obserwacji zgodnych z prowadzonym z badaniem Cortes 2011. Pełne dane dotyczące ww. badań klinicznych znajdują się w materiałach wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Cortes 2011 w podziale na populację ogólną po niepowodzeniu imatynibu oraz subpopulację z analizy post – hoc (pacjenci z niezaspokojonymi potrzebami medycznymi).

Badanie Cortes 2011 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosutyribu u pacjentów z CML - populacja ogólna po niepowodzeniu imatynibu.

Cortes 2011 to jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy I/II w przeprowadzone celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę u pacjentów z CML wykazujących oporność na imatynib, lub nietolerancję tego produktu z oddzielnymi kohortami pacjentów z chorobą w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego poddawanych wcześniej leczeniu jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem) lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem, a następnie dasatynibem i (lub) nilotynibem). W badaniu Cortes 2011 oceniano również skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosutyribu u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, jednakże powyższa kohorta pacjentów nie została uwzględniona w analizie.

W badaniu brało udział 570 pacjentów leczonych produktem leczniczym Bosulif, którzy włączeni zostali do następujących kohort:

- pacjenci z CML w fazie przewlekłej poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko jednego TKI – imatynibu (publikacje: Cortes 2011, Gambacorti-Passerini 2014, Trask 2011)
- pacjenci z CML w fazie przewlekłej poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI - dasatynibem i (lub) nilotynibem (publikacje: Kantarijan 2014, Khoury 2012),
- pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI – imatynibem (publikacja Gambacorti-Passerini 2015),
- pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (Ph+) poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI – imatynibem (kohorta nie uwzględniona w analizie).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu była częstość występowania większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. MCyR, major cytogenetic response) w tygodniu 24. u pacjentów z CML w fazie przewlekłej oporną na imatynib poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR u pacjentów z CML w fazie przewlekłej poddawanych wcześniej leczeniu tylko jednym TKI (imatynibem). Do punktów końcowych dotyczących pacjentów leczonych wcześniej imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI należały: skumulowana częstość występowania MCyR, czas do wystąpienia i czas trwania MCyR, a także czas do wystąpienia i czas trwania CHR. Punktami końcowymi dotyczącymi pacjentów cierpiących na CML w fazie akceleracji w fazie przełomu blastycznego leczonych wcześniej co najmniej jednym TKI (imatynibem) były: skumulowana ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. OHR, overall haematologic response) oraz czas do wystąpienia i czas trwania OHR. Do innych punktów końcowych oceny skuteczności należały: transformacja do fazy akceleracji/przełomu blastycznego, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie dla wszystkich kohort.

• Faza przewlekła

Od 24 stycznia 2006 r. do 14 lipca 2008 r. 288 pacjentów zostało włączonych do badania Cortes 2011 w II rzucie leczenia CML (w tym 17 osób włączonych do pierwszej fazy badania) po oporności (69%)/nietolerancji (31%) leczenia imatynibem. Dodatkowo w badaniu oceniano 118 chorych leczonych bosutinibem w III rzucie leczenia (po nieskuteczności/nietolerancji leczenia imatynibem, a następnie dasatynibem i/lub nilotynibem). 3% pacjentów leczonych było w IV rzucie, ponadto taki sam odsetek pacjentów było leczonych z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych.

• Faza akceleracji

Do badania Cortes 2011 (publikacja: Gambacorti-Passerini 2015) włączano pacjentów w fazie akceleracji i kryzy blastycznej CML stosujących bosutinib w II linii leczenia (wykazujących oporność/nietolerancję na poprzednie leczenie imatynibem) oraz w III linii leczenia (wykazujących oporność/nietolerancję na poprzednie leczenie imatynibem, następnie dasatynibem i/lub nilotynibem). Do leczenia bosutinibem w fazie akceleracji CML włączono 79 pacjentów, w tym 49 do II linii leczenia i 30 pacjentów do leczenia w \geq III linii leczenia (wykazujących oporność/nietolerancję na imatynib (100%); imatynib + dasatynib (32%) +/- nilotynib (19%). Leczenie z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych zastosowano u 9% pacjentów włączonych do badania w fazie akceleracji.

• Faza kryzy blastycznej

Do leczenia bosutinibem w fazie kryzy blastycznej CML włączono 64 pacjentów, w tym 36 pacjentów stosujących bosutinib w II linii leczenia oraz 28 pacjentów \geq III linii leczenia (wykazujących oporność/nietolerancję na imatynib (100%) + imatynib + dasatynib (33%) +/- nilotynib (4%). Leczenie z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych zastosowano u 13% pacjentów włączonych do badania w fazie blastycznej.

Badanie Cortes 2011 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosutinibu u pacjentów z CML - populacja z analizy post – hoc (pacjenci z niezaspokojonymi potrzebami medycznymi).

Subpopulacja pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" została wyodrębniona przez firmę Pfizer Ltd. na potrzeby procesu dopuszczenia do obrotu wnioskowanej technologii. Przeprowadzono w tym celu przegląd badania Cortes 2011 i dokonano selekcji pacjentów poddanych terapii bosutinibem za pomocą analizy post-hoc. Kryteria identyfikacji ww. populacji obejmowały

- obecność mutacji kinazy BCR-ABL, które przypuszczalnie nadają odporność na dasatinib (F317, E255) lub nilotynib (E255, Y253, F359);
- wrażliwość na bosutinib;
- obecność występowania określonych schorzeń współwystępujących;
- wystąpienie uprzednich toksyczności, które mogą predysponować pacjenta do niedopuszczalnego ryzyka związanego ze stosowaniem nilotynibu lub dasatynibu. Wcześniejsze toksyczności były wybierane na podstawie działań niepożądanych związanych z leczeniem innych TKI.

Tabela 12. Kryteria wykorzystane do identyfikacji subpopulacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" w badaniu Cortes 2011

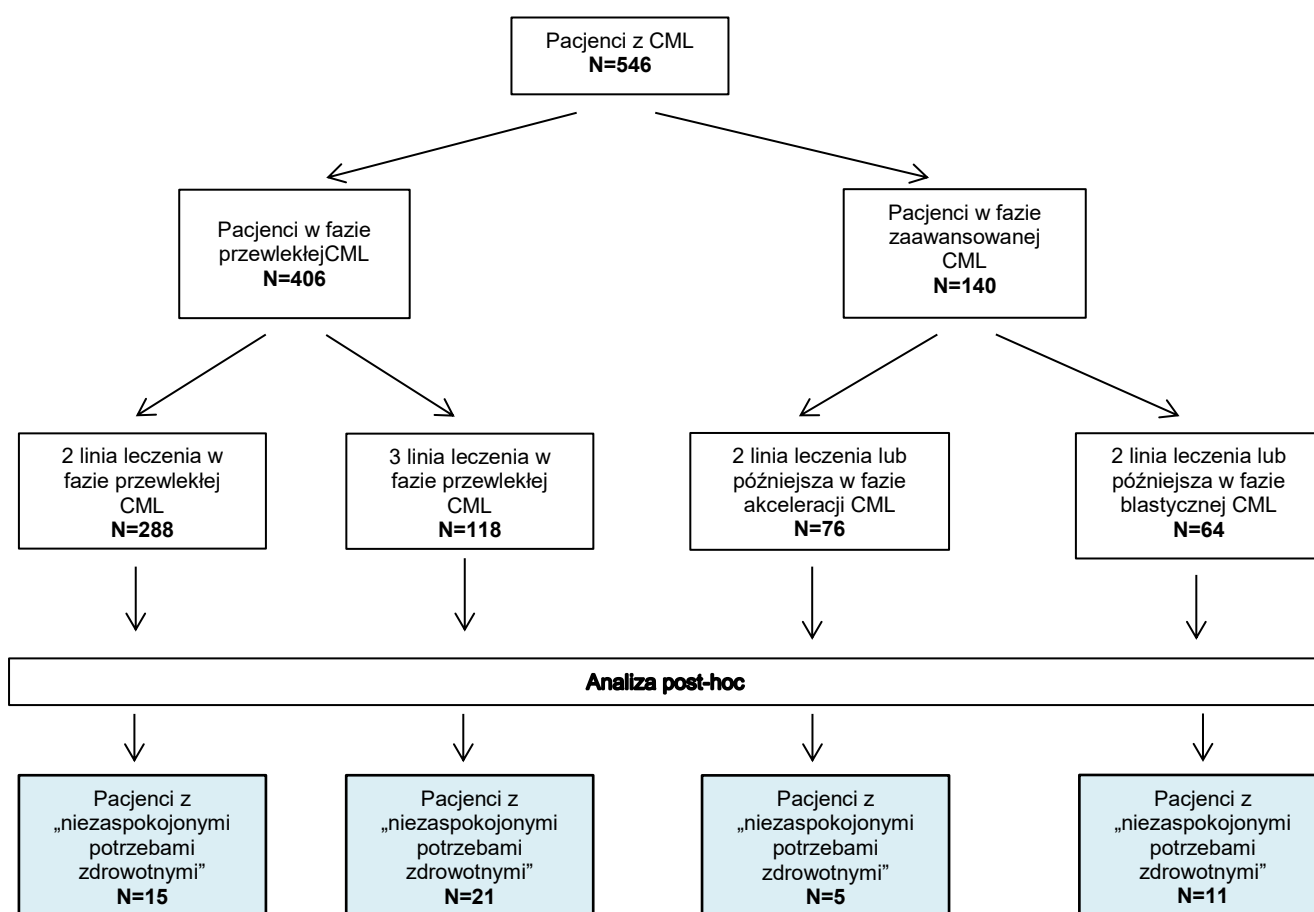
	Czynniki ryzyka związane ze stosowaniem nilotynibu	Czynniki ryzyka związane ze stosowaniem dasatynibu
Mutacja	Y253, E255, F359	F317, E255

Historia leczenia lub dowody wcześniejszych nietolerancji TKI	Zwężenie naczyń wieńcowych, założenie stentu tętnicy wieńcowej, choroba zarostowa tętnic, choroby tętnic wieńcowych, stwardnienie tętnic, upośledzona tolerancja glukozy, angioplastyka wieńcowa, bypass tętnicy wieńcowej, hiperglikemia, hipertriglicydemia, cukrzyca, zapalenie trzustki.	Wysięk opłucnowy, wysokie ciśnienie krwi, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli, nadciśnienie płucne, zwłóknienie płuc, obrzęk płuc, rozedma płuc, nadciśnienie (stopień 3 lub 4), kardiomiopatia, niewydolność serca, niewydolność komory serca, dysfunkcja lewej komory serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia oddychania.
--	--	---

Źródło: EMA 2013

Na podstawie powyższych kryteriów selekcji, zidentyfikowano populację pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", których zdefiniowano jako pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie imatynibem lub imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotinib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze.

Wśród zidentyfikowanych pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (52 pacjentów), 36 pacjentów znajdowało się w fazie przewlekłej CML (21 pacjentów otrzymywało uprzednio 2 TKI i 15 otrzymywało uprzednio 1 TKI) i 16 pacjentów z zaawansowanym stadium CML (5 pacjentów w fazie akceleracji i 11 pacjentów w fazie blastycznej)



Rys. 1. Pacjenci z niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi w badaniu Cortes 2011

Źródło: NICE 2013

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Cortes 2011</i></p> <p>Źródło finansowania: Wyeth Research</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (58 ośrodków w 27 krajach), otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II</p> <p>Typ hipotezy: n/d</p> <p>Okres obserwacji: Faza przewlekła - II rzut: 24,2 mies (mediana); ≥ 24 mies; do 5 lat III rzut: 28,5 mies; ≥ 36 mies.</p> <p>Faza akceleracji i blastyczna: ≥ 4 lata</p> <p>Interwencja: BOS 500 mg/d</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; rozpoznana cytogenetycznie a bo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szp kowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej; oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu; stan sprawności 0-1 w skali ECOG dla pacjentów w przewlekłej fazie choroby; brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu; co najmniej 3 mies. po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych; poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem łysienia); prawidłowa czynność szp ku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC > 1000 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 100 000 x 10⁹/l i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni); prawidłowa czynność wątroby (AspAT/AIAT ≤ 2,5 x GGN lub ≤ 5 x GGN, jeśli wynika to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita ≤ 1,5 x GGN); prawidłowa czynność nerek (kreatynina ≤ 1,5 x GGN); odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych; gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki; udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje, INR ≤ 3. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL; jawna białaczka oponowa (brak zajęcia OUN przez < 2 miesiące); tylko choroba pozaszpikowa; GVHD (do I fazy badania kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania); udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL; ciąża lub karmienie piersią; historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inh bitory kinaz Src/Abl (tyko I faza badania) <p><u>Liczba pacjentów</u> Faza przewlekła: II rzut: 288 III rzut: 118 Faza akceleracji: 79 Faza blastyczna: 64</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek MCyR w 24 tyg. u pacjentów w przewlekłej fazie CML niestosujących przed badaniem innych TKI niż IM; odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48. tyg. u pacjentów w fazie akceleracji CML; odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48 tyg. u pacjentów w fazie blastycznej CML <p><u>Pozostałe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek odpowiedzi cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych – analiza odpowiedzi molekularnych u wszystkich pacjentów z wyjątkiem tych, u których nie badano odpowiedzi molekularnej (Chiny, Indie, Rosja i RPA); czas do uzyskania odpowiedzi; czas trwania odpowiedzi; odpowiedzi w zależności od typu mutacji BCR-ABL czas do progresji choroby lub zgonu OS; ZN; bezpieczeństwo/tolerancja.
<i>Kantarjian</i>	Badanie	Kryteria włączenia:	OS

<p>2007</p> <p>Źródło finansowania: bd.</p>	<p>obserwacyjne</p> <p>Typ hipotezy: n/d</p> <p>Okres obserwacji: bd.</p> <p>Interwencja: hydroksymocznik</p>	<p>Do badania włączono pacjentów z Ph+ CML, którzy przerwali leczenie imatynbem między 1999 r. a grudniem 2005 r. w jednym z ośrodków w Stanach Zjednoczonych, na skutek jednoznacznej oporności na leczenie lub nawrotu choroby lub toksyczności imatynbu</p> <p>Charakterystyka populacji:</p> <p>W zależności od dalszego leczenia wyróżniono 3 grupy chorych: SCT, TKI i inne leczenie. Dane dotyczące stosowania hydroksymocznika raportowano jedynie dla grupy stosującej inne leczenie w przewlekłej fazie CML (12 z 61 pacjentów). Brak jest danych dotyczących stosowania hydroksymocznika w fazie akceleracji i kryzy blastycznej.</p> <p>N=574 pacjentów z Ph+ CML, którzy przerwali terapię imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faza przewlekła (n=321) • faza akceleracji (n=161) • faza kryzy blastycznej (n=92) <p>wyniki dotyczące OS raportowano dla 104 pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy otrzymywali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCT (n=8) • TKI (n=35) • inne leczenie (n=61), z czego 12 pacjentów otrzymywało hydroksymocznik <p>brak wyników dla pozostałych 217 pacjentów w fazie przewlekłej CML</p>	
<p>Ibrahim 2011</p> <p>Źródło finansowania: bd</p>	<p>Badanie obserwacyjne bazujące na porównaniu historycznym dwóch kohort pacjentów</p> <p>Okres obserwacji: mediana: 50,4 mies. (zakres 2-202).</p> <p>Typ hipotezy: n/d</p> <p>Interwencja: hydroksymocznik</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do badania włączono 2 kohorty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z CML przyjmujących imatynb z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL, którzy między czerwcem 2000 r. a wrześniem 2009 r. przyjmowali imatynb w dawce 400 mg dziennie jako pierwszą linię leczenia; • pacjentów z CML po nieskuteczności interferonu alfa, którzy pomiędzy wrześniem 1986 r. a kwietniem 1994 r. podczas stosowania interferonu alfa spełnili kryteria braku odpowiedzi na leczenie. <p>Charakterystyka populacji:</p> <p>U chorych przyjmujących imatynb w I linii leczenia, w przypadku niepowodzenia terapii stosowano nilotynib lub dasatynib w II linii leczenia;</p> <p>U chorych po nieskuteczności interferonu alfa w I linii leczenia, stosowano kontynuację leczenia interferonem alfa a bo rozpoczynali chemioterapię (hydroksymocznik lub busulfan w II linii leczenia)</p> <p>W grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem alfa (N=246) 122 (49,6) pacjentów po spełnieniu kryteriów braku odpowiedzi na leczenie kontynuowało terapię interferonem alfa, a 124 (50,4%) pacjentów ją przerwało, z czego 117 (94,3%) chorych było leczonych hydroksymocznikiem, a 7 (5,7%) chorych busulfanem.</p>	OS

Źródło: Materiały Wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 11.5 *Krytyczna ocena badań AKL* wnioskodawcy. W materiałach wnioskodawcy znajduje się również charakterystyka badań dotyczących skuteczności dasatynibu i nilotynibu, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 14. Definicja punktów końcowych w badaniu Cortes 2011

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od podania pierwszej dawki do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Czas od podania pierwszej dawki do progresji choroby w ocenie badacza; przerwanie leczenia z powodu śmierci lub śmierci w ciągu 30 dni od ostatniej dawki.
Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Większa odpowiedź cytogenetyczna obejmowała połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%). Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie w każdej próbce materiału ze szp ku kostnego.
Całkowita odpowiedź	0% metafaz Ph+. Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20

cytogenetyczna (CCyR)	komórek w metafazie w każdej próbie materiału ze szpiku kostnego.
Ogólna odpowiedź hematologiczna (OHR)	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) + brak objawów białaczki (NEL) lub powrót do fazy przewlekłej (RCP).
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	W fazie akceleracji i przełomu blastycznego: liczba leukocytów (WBC) mniejsza lub równa GGN w danej placówce, liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm ³ i mniejsza niż 450 000/mm ³ , bezwzględna liczba neutrofilii (ang. ANC, absolute neutrophil count) większa lub równa 1,0 x 10 ⁹ /l, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, mniej niż 5% mielocytów i metamielocytów w szpiku kostnym, mniej niż 20% bazofili we krwi obwodowej i brak pozaszpikowego umiejscowienia choroby.
Brak objawów białaczki (NEL)	Spełnienie wszystkich kryteriów CHR poza możliwą małopłytkowością (liczba płytek krwi większa lub równa 20 000/mm ³ , lecz mniejsza niż 100 000/mm ³) i (lub) neutropenią (ANC większa lub równa 0,5 x 10 ⁹ /l, lecz mniejsza niż 1,0 x 10 ⁹ /l)
Powrót do fazy przewlekłej (RCP)	Następuje zanik cech charakterystycznych dla fazy akceleracji lub fazy przełomu blastycznego, lecz choroba pozostaje w fazie przewlekłej
Większa odpowiedź hematologiczna (MaHR)	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) + brak objawów białaczki (NEL)

Źródło: ChPL Bosulif, Cortes 2011.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena jakości badania Cortes 2011 wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/ cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Cortes 2011	1	1	1	1	1	0	1	1	7/8	IV A

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu we wnioskowanym wskazaniu jest brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednio lub pośrednio bosutynibu z wybranymi komparatorami. Z tego powodu możliwe do przeprowadzenia było jedynie porównanie jakościowe.”

„Siła dowodów płynących z włączonych do przeglądu badań bez grupy kontrolnej jest wysoka – wszystkie otrzymały po 7-8 punktów w skali NICE, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości niż badania kontrolowane, zwłaszcza randomizowane kontrolowane badania kliniczne. Wszystkie włączone do analizy badania RCT (badania dla dasatynibu) charakteryzowały się niską jakością – otrzymały po 2 pkt w skali Jadad. Opis zastosowanych metod randomizacji uznano za niewystarczający, ponadto badania miały charakter otwarty. Jedynie opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowy i wystarczający. Ponieważ w badaniach RCT dla dasatynibu grupy kontrolne stanowił dasatynib podawany w różnych dawkach, w przypadku wyboru konkretnej dawki dasatynibu jakość danych dla tego ramienia będzie zbliżona do jakości danych przedstawionych w badaniach jednoramiennych dla bosutynibu i nilotynibu. W związku z tym można przyjąć, że jakość badań dla bosutynibu oraz dasatynibu i nilotynibu jest porównywalna.”

„Za ograniczenie analizy można uznać dostępność tylko jednego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – badanie Cortes 2011. Z drugiej strony jest to duże badanie o długim okresie obserwacji obejmujące analizę skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu w różnych subpopulacjach (fazach i rzutach leczenia), które zdobyło 7/8 punktów w skali NICE, podczas gdy dla dasatynibu odnaleziono po 1 badaniu dla każdej fazy PBSz, a nilotynibu - 1 badanie w fazie przewlekłej i 1 badanie w fazie akceleracji.”

„Istotnym ograniczeniem jest również okres obserwacji w badaniach obejmujących pacjentów w fazie akceleracji i w fazie kryzy blastycznej choroby – większość danych w badaniu Cortes 2011 obejmuje okres ≥ 4 lat, podczas gdy w badaniach oceniających dasatynib i nilotynib analizy wykonywano wcześniej (po 15 i 24 mies.). Ograniczenie to utrudnia porównywanie wyników klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu oraz dasatynibu i nilotynibu.”

„Wiele wyników w fazie akceleracji i w fazie kryzy blastycznej w badaniu Cortes 2011 podawano dla bosutynibu stosowanego w II rzucie leczenia i w \geq III rzucie leczenia łącznie, co również stanowi ograniczenie, ponieważ w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dasatynibu i nilotynibu pacjenci przyjmowali inhibitory TKI w II rzucie leczenia.”

„Zastrzeżenia może budzić również niewielka liczebność populacji chorych leczonych zarówno bosutynibem, jak i dasatynibem i nilotynibem, zwłaszcza w fazie akceleracji i kryzy blastycznej. Małą liczebność grup w poszczególnych badaniach można uzasadnić uwzględniając specyfikę schorzenia i częstość jego występowania. Mając na uwadze fakt, że PBSz jest chorobą rzadką, a badaną populację stanowią pacjenci w zaawansowanej postaci choroby, można stwierdzić, że analizie poddano stosunkowo liczne populacje chorych.”

„Głównym ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu w porównaniu z hydroksymocznikiem we wnioskowanym wskazaniu jest brak badań z hydroksymocznikiem umożliwiających ilościowe porównanie bezpośrednie lub pośrednie obu leków.”

„W badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 dane dotyczące hydroksymocznika dostępne są jedynie dla przewlekłej fazy PBSz.”

„W badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 raportowano wyniki dotyczące przeżycia u chorych stosujących hydroksymocznik i inne leki (brak odrębnych wyników dla hydroksymocznika) w drugiej linii leczenia PBSz, w fazie przewlekłej. Wyniki te nie pozwalają jednak na porównanie jakościowe z bosutynibem ze względu na bardzo niską jakość dowodów dla hydroksymocznika.”

„Oba badania dotyczące oceny skuteczności hydroksymocznika są obserwacyjnymi badaniami retrospektywnymi. W badaniu Ibrahim 2011 dane pochodziły z innych badań klinicznych, a w badaniu Kantarjian 2007. od pacjentów leczonych imatynibem w jednym z ośrodków w Stanach Zjednoczonych.”

„Wyniki uzyskane w badaniu Ibrahim 2011 dla hydroksymocznika dotyczą grupy chorych w drugiej linii leczenia, ale po nieskuteczności interferonu alfa, a nie imatynibu. W analizowanej kohorcie pacjentów (N=246) jedynie 117 (47,4%) pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem. Dodatkowym ograniczeniem badania jest fakt, że do analizy włączono pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej bez względu na obecność chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL.”

„Do badania Kantarjian 2007 włączono 420 pacjentów z Ph+ PBSz w fazie przewlekłej (n=321), fazie akceleracji (n=161) lub fazie kryzy blastycznej (n=92), którzy przerwali terapię imatynibem. Dane dotyczące stosowania hydroksymocznika dostępne były jednak jedynie dla PBSz w fazie przewlekłej (12 [20%] w grupie „inne leczenie”). Dodatkowo nie raportowano danych dla dużej grupy pacjentów PBSz w fazie przewlekłej PBSz (N=217) na skutek jednoznacznej oporności na leczenie lub nawrotu choroby.”

„Ograniczeniem w możliwości wykonania analizy w docelowej populacji chorych jest również brak danych dotyczących przeciwwskazań do stosowania dasatynibu i nilotynibu w badaniach Ibrahim 2011, Kantarjian 2007 i Cortes 2011.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Brak randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w II i kolejnych liniach leczenia w porównaniu z innymi preparatami TKI. Ze względu na brak danych porównawczych, EMA odrzuciła możliwość rejestracji bosutynibu w ramach II linii leczenia.
2. Jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Bosulifu w II i kolejnych liniach leczenia nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif, a tym samym nie wyodrębniono w nim subpopulacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", dla których zastosowanie bosutynibu byłoby ostatnią linią leczenia. Niezgodności wskazania z wniosku refundacyjnego ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA przedstawiono w rozdziale 3.1 *Technologia wnioskowana*. Zarejestrowanemu wskazaniu odpowiadała tylko niewielka część pacjentów z badania Cortes 2011 (52 z 546 osób) wyodrębnionych w ramach analizy post hoc. Wyniki ww. analizy post-hoc nie zostały przedstawione Agencji przez wnioskodawcę, jednakże podsumowanie tych wyników odnaleziono w dokumencie EMA 2013 oraz ChPL Bosulif.
3. Dostępne wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" są znacznie ograniczone. Brak jest informacji dotyczących wpływu bosutynibu na przeżycie i jakość pacjentów ww. subpopulacji. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wykorzystanie danych z analiz post-hoc należy interpretować z ostrożnością. „*Nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc. W uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji) dopuszcza się wykorzystanie danych z analiz post-hoc, jednak wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością. Należy odróżnić analizy post-hoc od analiz w podgrupach*”

chorych o wyjściowym różnym rokowaniu zakładających efekt działania leku obserwowany w całej badanej populacji”.

4. Kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, a tym samym populację docelową określono zgodnie z kryteriami włączenia do badania Cortes 2011, w którym oceniano skuteczność Bosulifu w II i kolejnych liniach leczenia CML. W kryteriach określających czas leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego zaznaczono, że „bosutinib należy stosować po rozpoznaniu oporności lub nietolerancji imatynibu w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia”. Jednakże w procesie rejestracji bosutynibu, EMA zawęziła warunkowe wskazanie rejestracyjne tylko do pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność/oporność/nietolerancję na inne TKI. Tym samym stosowanie bosutynibu u pacjentów w II i III linii leczenia, którzy mieliby nadal możliwość zastosowania innych TKI II generacji (dasatynib, nilotynib), wykraczałoby poza wskazanie zarejestrowane.
5. W raporcie NICE 2016 oceniającym bosutinib we wskazaniu zgodnym z ChPL zwrócono uwagę, że czas przeżycia całkowitego pacjentów stosujących bosutinib jako ostatnią linię leczenia będzie krótszy niż w przypadku pacjentów stosujących bosutinib w ramach II linii leczenia. Ze względu na fakt, że nie przeprowadzono oceny przeżycia dla populacji zgodnej z zarejestrowaną dla preparatu Bosulif, jedyne dostępne wyniki OS dla ogólnej populacji w badaniu Cortes (II i III linia leczenia) należy interpretować z ostrożnością.
6. W dokumencie NICE zwrócono również uwagę, że w badaniu Cortes 2011 brak jest danych dotyczących stosowanej farmakoterapii u pacjentów po przerwaniu terapii bosutinibem, co wpływa na niepewność co do długoterminowych efektów z badania Cortes 2011, ponieważ dodatkowe zabiegi otrzymywane przez część badanej populacji mogły mieć wpływ na przeżycie. NICE podkreśliło, że około 45% osób biorących udział w badaniu Cortes 2011 otrzymało "terapię przeciwnowotworową" (definicja nie była dostępna) po zaprzestaniu leczenia bosutinibem, a 13% z tych osób otrzymała hydroksymocznik (który został włączony do grupy terapii przeciwnowotworowej). Ponadto NICE stwierdził, że nie było pewności czy w praktyce klinicznej czas trwania leczenia bosutinibem w badaniu Cortes 2011, w którym pacjenci mogli otrzymać dalsze aktywne zabiegi, odzwierciedlały czas trwania leczenia bosutinibem stosowanym w ostatniej linii.
7. Jakość życia w badaniu Cortes 2011 przedstawiono tylko dla fazy przewlekłej CML.
8. Wnioskodawca założył taką samą skuteczność kliniczną bosutynibu z dasatynibem/nilotynibem. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na podstawie zestawienia wyników badań jednoramiennych. W opinii Agencji, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wątpliwości Agencji potwierdza CADATH, który w opublikowanej opinii refundacyjnej dla produktu Bosulif, zwraca uwagę, że podobny efekt technologii należy wykazać przez badanie z randomizacją lub odpowiednio przeprowadzoną metaanalizę sieciową. W przypadku Bosulifu, brak jest bezpośrednich lub pośrednich dowodów naukowych, potwierdzających założenia podobnej skuteczności pomiędzy bosutinibem i dasatynibem lub nilotynibem. Dodatkowo zaznaczono, że bosutinib ma inny profil toksyczności niż obecnie dostępne TKI.
9. Przyjęcie założenia o takiej samej skuteczności bosutynibu i nilotynibu lub dasatynibu obarczone jest dużą niepewnością i niezbędne byłoby przeprowadzenie bezpośrednich badań porównawczych. O niepewności takiego wnioskowania w pośredni sposób świadczą przedstawione poniżej wyniki skuteczności TKI w I linii leczenia CML (wskazanie niepodlegające ocenie w niniejszej AWA).
Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź cytogenetyczną - CCyR) w badaniu BELA, bezpośrednio porównującego skuteczność bosutynibu i imatynibu w leczeniu I rzutu nie wykazały wyższości bosutynibu nad imatynibem, w wyniku czego dopuszczenie do obrotu preparatu Bosulif stosowanego w I linii leczenia CML w fazie przewlekłej zostało określone przez EMA jako nieakceptowalne. Z kolei wyniki badań porównawczych dasatynibu z imatynibem (DASISION) oraz nilotynibu z imatynibem (ENESTnd) wykazały, że u statystycznie istotnie większej liczby osób otrzymujących dasatynib i nilotynib stwierdzono całkowitą odpowiedź cytogenetyczną oraz większą odpowiedź molekularną w porównaniu do osób otrzymujących standardowe dawki imatynibu w 12-miesięcznej obserwacji. NICE¹ uznał, że dostępne dowody wskazują na lepszą korzyść kliniczną dasatynibu i nilotynibu w porównaniu do standardowej dawki imatynibu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CML.
10. Wybór nilotynibu i dasatynibu jako komparatora dla bosutynibu jest w opinii Agencji niewłaściwy. Zgodnie z opisem aktualnego programu lekowego, nilotynib i dasatynib stosowane są zamiennie w II i III linii leczenia,

¹ National Institute for Health and Care Excellence, *Final appraisal determination – Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia* 2016, s. 6-7.

zatem biorąc pod uwagę warunkowe wskazanie rejestracyjne dla produktu Bosulif (ostatnia linia leczenia, pacjenci z nieskutecznością/opornością/nietolerancją na dasatynib i/lub nilotynib), nie można uznać nilotynibu i dasatynibu za technologie alternatywne dla wnioskowanego leku.

Zgodnie z opinią EMA, brak badań porównujących bosutynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dasatynib i nilotynib) uniemożliwia dopuszczenie do obrotu bosutynibu w ramach II linii leczenia. Zaznaczono ponadto, że preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” (ang. *Unmet Medical Need*), u których byłby stosowany jako ostatnia linia leczenia.

Stanowisko Agencji znalazło potwierdzenie w dokumencie HAS 2014, w którym odstąpiono od prezentacji wyników skuteczności i bezpieczeństwa dasatynibu i nilotynibu. Uznano, że dane te nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnym dla bosutynibu, który stosowany jest gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi.

11. Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem. Ze względu na istotną heterogeniczność populacji docelowych i bardzo niską jakość dowodów dotyczących skuteczności hydroksymocznika stosowanego w leczeniu CML, próba jakościowego porównania skuteczności bosutynibu i hydroksymocznika jest obciążona istotnymi ograniczeniami i może być interpretowana wyłącznie z zachowaniem dużej ostrożności w ramach dyskusji.
12. W badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika u chorych z CML.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie przedstawiono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Ze względu na rozbieżność populacji docelowej ze wskazaniem zarejestrowanym, jako główne dane dotyczące skuteczności bosutynibu należy aktualnie uznać wyniki analizy post-hoc, na podstawie których warunkowo zarejestrowano preparat Bosulif. Jako technologię alternatywną dla bosutynibu stosowanego zgodnie z wskazaniem zarejestrowanym należy uznać hydroksymocznik.

Porównanie bosulifu z dasatynibem/nilotynibem nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu we wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnym dla bosutynibu, który jest wskazany gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem. Ze względu na istotną heterogeniczność populacji docelowych i niską jakość dowodów dotyczących skuteczności hydroksymocznika stosowanego w leczeniu CML, próba jakościowego porównania skuteczności bosutynibu i hydroksymocznika jest obciążona istotnymi ograniczeniami i może być interpretowana wyłącznie z zachowaniem dużej ostrożności w ramach dyskusji.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności bosutynibu

Bosutynib w populacji zgodnej z warunkowym wskazaniem rejestracyjnym (pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi”) – analiza post-hoc

Komentarz AOTMiT:

Dane dotyczące skuteczności klinicznej bosutynibu w populacji pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” pochodzą z dokumentu rejestracyjnego EMA 2013. Ze względu na kluczowy charakter poniższych danych (jedynie aktualnie dostępne dane dotyczące efektywności klinicznej bosutynibu w zarejestrowanej populacji), należy rozpatrywać je jako podstawowe wyniki analizy klinicznej. Wnioskodawca w analizach załączonych do wniosku refundacyjnego nie przedstawił wyników skuteczności bosutynibu dla ww. populacji pacjentów.

Wyniki dla populacji zgodnej ze wskazaniem zarejestrowanym (52 pacjentów) wyodrębniono za pomocą analizy post-hoc spośród 546 pacjentów włączonych do badania Cortes 2011. Wśród wyodrębnionych w ten sposób pacjentów 36 znajdowało się w subpopulacji pacjentów z CML w fazie przewlekłej, natomiast 16 pacjentów znajdowało się w zaawansowanych fazach CML (akceleracji i kryzy blastycznej).

Tabela 16. Wyniki skuteczności bosutynibu w populacji pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi”

Punkt końcowy	Faza przewlekła CML (n) (N=36)	Faza akceleracji CML (n) (N=5)	Faza blastyczna (n) (N=11)
Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	9	3	2
Całkowita odpowiedź molekularna (CMR)	2	1	-
Większa odpowiedź molekularna (MMR)	1	-	-
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	4	2	2
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	2	-	-
Większa odpowiedź hematologiczna (MaHR)	-	1	1

Źródło: EMA 2013, s.55.

Faza przewlekła CML – II linia leczenia (N = 15)**Pacjenci po niepowodzeniu terapii imatynibem, nie przyjmujący żadnego innego TKI drugiej generacji.**

Spośród tych 15 pacjentów otrzymujących wcześniej sam imatynib, u których leczenie nie przyniosło oczekiwanego skutku, u 9 stwierdzono odpowiedź na terapię produktem leczniczym Bosulif na poziomie MCyR (większa odpowiedź cytogenetyczna) lub większym, w tym u 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (CMR), u 1 pacjenta większa odpowiedź molekularna (MMR), u 4 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), a u 1 pacjenta — częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR). U pacjentów tych czas trwania MCyR wahał się od 12 do 155 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 24 do ponad 197 tygodni.

Faza przewlekła CML - III linia leczenia (N = 21)**Pacjenci po niepowodzeniu terapii imatynibem i jednej dodatkowej terapii TKI II generacji (dasatynib lub nilotynib)**

Spośród 21 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, których poddano terapii produktem leczniczym Bosulif po niepowodzeniu leczenia imatynibem i 1 dodatkowym TKI drugiej generacji, u 9 wystąpiła odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (CMR), u 1 pacjenta — większa odpowiedź molekularna (MMR), u 4 pacjentów — całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), a u 2 pacjentów częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR). U pacjentów tych czas leczenia przekraczał 24 tygodnie. Co więcej, u 7 innych pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) na terapię produktem leczniczym Bosulif. Spośród 9 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, czas trwania MCyR wahał się od 8 do 204 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 35 do ponad 215 tygodni.

Zaawansowane fazy CML (akceleracji i kryzy blastycznej) – II i III linia leczenia (N = 16)**Pacjenci po niepowodzeniu terapii samym imatynibem lub imatynibem i zastosowaniu jednej lub obu terapii TKI II generacji (dasatynib lub nilotynib).**

W ramach analizy post-hoc wydzielono również subpopulację 16 pacjentów z chorobą w zaawansowanej fazie (5 pacjentów z CML w fazie akceleracji i 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego), u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotynibem), i w przypadku których ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia.

U 4 z 5 pacjentów z tej grupy z chorobą w fazie akceleracji uzyskano czas leczenia od 46 do 114 tygodni, z odpowiedziami na leczenie obejmującymi CMR (1 pacjent), CCyR (2 pacjentów) oraz większą odpowiedź hematologiczną (MaHR) u 1 pacjenta, przy czym 1 pacjent nadal jest poddawany leczeniu.

Trzech spośród 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego poddawano leczeniu przez ponad 24 tygodnie, uzyskując 2 odpowiedzi CCyR oraz 1 pacjenta z MaHR. Czas leczenia wahał się od 46 do 118 tygodni, przy czym jeden pacjent nadal jest poddawany leczeniu.

Źródło: ChPL Bosulif, EMA 2013

Bosutynib w populacji szerszej niż wskazanie rejestracyjne (pacjenci w II, III linii leczenia) – wyniki dla ogólnej populacji w badaniu Cortes 2011

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej bosutynibu dołączone do wniosku refundacyjnego preparatu Bosulif.

W materiałach wnioskodawcy w rozdziale 5. *Analiza kliniczna – ocena skuteczności* przedstawiono ponadto wyniki dotyczące mediany czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR), całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), odsetka chorych z MMR spośród tych, którzy osiągnęli CCyR oraz odsetka chorych z CMR spośród tych, którzy osiągnęli CCyR.

Uwagi Agencji dotyczące niezgodności wskazania refundacyjnego zaproponowanego przez wnioskodawcę z warunkowym wskazaniem rejestracyjnym zaakceptowanym przez EMA przedstawiono 3.1 *Technologia wnioskowana*.

Tabela 17. Zestawienie wyników skuteczności bosutynibu (badanie Cortes 2011) w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Faza choroby	Okres obserwacji	n (%) / N lub % [95% CI] / N
			Bosutynib
Zgony	Faza przewlekła	II rzut leczenia*	
		≥ 24 mies.	34 (12%) / 288 ^a
		III rzut leczenia**	
	28,5 mies.	22 (19%) / 118	
	Faza akceleracji	II i III rzut leczenia* , **	
		≥ 48 mies.	30 (38%) / 79 ^b
Faza kryzy blastycznej	II i III rzut leczenia* , **		
	≥ 48 mies.	44 (69%) / 64 ^c	
Przeżycie całkowite (OS)	Faza przewlekła	II rzut leczenia*	
		12 mies.	279 (97%) / 288 ^d
		24 mies.	262 (91%) / 288 ^d
		III rzut leczenia**	
		12 mies.	107 (91%) / 118 ^d
		24 mies.	98 (83%) / 118 ^d
	Faza akceleracji	II i III rzut leczenia***	
		12 mies.	78% [67; 86] / 79
		24 mies.	70% [53-81] / 45
		≥ 48 mies.	59% [46; 69] / 79
		II rzut leczenia*	
		24 mies.	70% [53-81] / 45 ^e
	≥ III rzut leczenia		
	24 mies.	60% [41-75] / 31 ^e	
	Faza kryzy blastycznej	II rzut leczenia*	
24 mies.		42% [26; 58] / 35 ^e	
II i III rzut leczenia***			
12 mies.		42% [30; 54] / 35	
≥ 48 mies.		23% [10; 39] / 64	
≥ III rzut leczenia**			
24 mies.	28% [13; 44] / 29 ^e		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Faza przewlekła	II rzut leczenia*	
		12 mies.	264 (91%) / 288 ^d
		24 mies.	233 (81%) / 288 ^d
		III rzut leczenia**	
	12 mies.	91 (77%) / 118 ^d	
	24 mies.	86 (73%) / 118 ^d	
	Faza akceleracji	II rzut leczenia*	
		12 mies.	63% [46; 76] / 45 ^e
		24 mies.	44% [26; 60] / 79 ^e
≥ III rzut leczenia**			

	Faza kryzy blastycznej	12 mies.	69% [46; 83]/31 ^e
		24 mies.	56% [31; 74]/79 ^e
		II rzut leczenia*	
		12 mies.	13% [3; 30]/35
		24 mies.	7% [1; 24]/35
		≥ III rzut leczenia**	
		24 mies.	15% [4; 33]/29
Odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR)	Faza przewlekła	II rzut leczenia*	
		24,2 mies. (mediana)	140 (53%)/266 ^f
		≥ 24 mies.	157 (59%)/266 (z MCyR) ^
		do 5 lat	142 (57%)/250 (bez MCyR)^ ^{^^}
			128 (53%)/266 ^e
	III rzut leczenia**		
	28,5 mies.	35 (32%)/108	
	Faza akceleracji	II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	22 (48%)/46 (z MCyR) ^
			22 (48%)/46 (bez MCyR)^ ^{^^}
		≥ III rzut leczenia**	
		≥ 48 mies.	7 (27%)/26 (z MCyR) ^
		4 (17%)/23 (bez MCyR)^ ^{^^}	
	Faza kryzy blastycznej	II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	15 (50%)/30 (z MCyR) ^
			13 (46%)/28 (bez MCyR)^ ^{^^}
		≥ III rzut leczenia**	
≥ 48 mies.		5 (21%)/24 (z MCyR) ^	
	3 (14%)/22 (bez MCyR)^ ^{^^}		
Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR)	Faza przewlekła	II rzut leczenia*	
		24,2 mies. (mediana)	110 (41%)/266 ^g
		≥ 24 mies.	128 (48%)/266 (z CCyR)^
			114 (46%)/250 (bez CCyR)^ ^{^^}
	III rzut leczenia**		
	28,5 mies.	26 (24%)/108	
	Faza akceleracji	II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	16 (35%)/46 (z CCyR)^
		II i III rzut leczenia	
		≥ 48 mies.	19 (28%)/69 (bez CCyR)^ ^{^^}
	≥ III rzut leczenia**		
	≥ 48 mies.	6 (23%)/26 (z CCyR)^	
	Faza kryzy blastycznej	II rzut leczenia*	
≥ 48 mies.		11 (37%)/30	
II i III rzut leczenia**			
≥ 48 mies.		11 (22%)/50	
≥ III rzut leczenia**			
≥ 48 mies.	4 (17%)/24		
Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią hematologiczną (OHR)	Faza akceleracji	II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	29 (67%)/43 ^h
			22 (57%)/39 (bez CHR)^ ^{^^}
		≥ III rzut leczenia**	
	≥ 48 mies.	12 (41%)/29 ^h	
		7 (29%)/24 (bez CHR)^ ^{^^}	
	Faza kryzy blastycznej	II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	13 (38%)/34 ^h
		9 (28%)/32 ^{^^}	
≥ III rzut leczenia**			
≥ 48 mies.	4 (15%)/26 ^h		
	1 (4%)/23 (bez CHR)^ ^{^^}		
Odsetek chorych z większą odpowiedzią hematologiczną (MHR)	Faza akceleracji	II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	23 (54%)/43
		≥ III rzut leczenia**	
	≥ 48 mies.	11 (38%)/29	
	Faza kryzy blastycznej	II rzut leczenia*	
≥ 48 mies.		9 (27%)/34	
≥ III rzut leczenia**			
≥ 48 mies.	2 (8%)/26		
Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR)	Faza przewlekła	II rzut leczenia*	
		24,2 mies. (mediana)	247 (86%)/287 (z CHR)^
			110 (78%)/141 (bez CHR)^ ^{^^}
		≥ 24 mies.	244 (85%)/287 (z CHR)^
			109 (77%)/141 (bez CHR)^ ^{^^}
III rzut leczenia**			

	Faza akceleracji	28,5 mies.	85 (73%)/116 (z CHR) [^] 44 (65%)/68 (bez CHR) ^{^^}
		II rzut leczenia*	
		≥ 48 mies.	17 (40%)/43
	Faza kryzy blastycznej	≥ III rzut leczenia**	
		≥ 48 mies.	7 (24%)/29
		II rzut leczenia*	
Odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR)	Faza przewlekła	≥ 48 mies.	9 (27%)/34
		≥ III rzut leczenia**	
		≥ 48 mies.	1 (4%)/26
	II rzut leczenia*		
	24,2 mies. (mediana)	bd (41%) /bd	
	≥ 24 mies.	69 (35%)/200	
Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR)	Faza przewlekła	III rzut leczenia**	
		28,5 mies.	16 (15%)/105
		II rzut leczenia*	
	24,2 mies. (mediana)	bd (34%)/bd	
	≥ 24 mies.	55 (28%)/200	
	III rzut leczenia**		
28,5 mies.	12 (11%)/105		

* Pacjenci leczeni bosutynibem w II linii leczenia (wykazujący oporność/nietolerancję na poprzednie leczenie imatynibem).
** Pacjenci leczeni bosutynibem w III linii leczenia (wykazujący oporność/nietolerancję na poprzednie leczenie imatynibem, następnie dasatynibem lub nilotyn bem).
^a Podczas leczenia i następującego po nim 2-letniego okresu obserwacji.
^b W tym zgony po zakończeniu leczenia.
^c Z czego 11 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki bosutynibu
^d n obliczono z danych N i %.
^e Dane z ClinicalTrials.gov.
^f Odsetek nowo uzyskanych MCyR wyniósł 41% – pacjenci bez MCyR na początku badania.
^g Odsetek nowo uzyskanych CCyR wyniósł 25% – pacjenci bez CCyR na początku badania.
^h Całkowita populacja.
[^] Wyniki z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania.
^{^^} Wyniki z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania.

❖ Zgony

Faza przewlekła

Wyniki raportowane ≥ 24 mies. wskazały, że 34 pacjentów (12%) zmarło podczas trwania badania (w czasie aktywnej terapii bosutynibem w II rzucie leczenia oraz w czasie 2 letniej obserwacji). Natomiast w 28,5 msc obserwacji pacjentów stosujących bosutynib w III rzucie leczenia odnotowano 22 zgony, w tym 6 zgonów, które nastąpiły w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniego badanego leku. Pozostałych 16 pacjentów zmarło ponad 30 dni po odstawieniu bosutynibu.

Faza akceleracji

Analiza wykonana po ≥ 48 mies. Obserwacji wykazała, że odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych bosutynibem wyniósł 38%.

Faza kryzy blastycznej

Analiza wykonana po ≥ 48 mies. obserwacji wykazała, że odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych bosutynibem wyniósł 69%.

❖ Przeżycie całkowite (OS)

Faza przewlekła

Odsetek chorych leczonych bosutynibem w II linii leczenia, którzy przeżyli 1 rok w trakcie badania Cortes 2011 wyniósł 97%. Zgodnie z analizą wykonaną po ≥ 24 mies. trwania badania, wśród pacjentów leczonych bosutynibem nie osiągnięto mediany OS. Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 91%.

Odsetek pacjentów leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia, którzy przeżyli 1 rok wyniósł 91%. Zgodnie z analizą wykonaną po 28,5 mies., wśród pacjentów leczonych bosutynibem w III rzucie, nie osiągnięto mediany OS. Odsetek chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 83%.

Faza akceleracji

Odsetek chorych w fazie akceleracji PBSz leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 1 rok w trakcie uczestnictwa w badaniu Cortes 2011 (II i III rzut leczenia łącznie) wyniósł 78%, natomiast 2 lata przeżyło 70% pacjentów.

Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli ≥ 48 mies. wyniósł 59%

Nieco niższy odsetek OS zaobserwowano w przypadku bosutynibu stosowanego w ≥ III rzucie leczenia – wyniósł on 60%

Faza kryzy blastycznej

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok spośród pacjentów stosujących bosutynib w trakcie trwania badania Cortes 2011 wyniósł 42%.

Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata spośród pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Cortes 2011 – dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 42%. U chorych leczonych dasatynibem (Saglio 2010) odsetek ten był niższy i wyniósł 24% w mieloblastycznej postaci choroby i 21% w postaci limfoblastycznej.

W przypadku bosutynibu stosowanego w \geq III rzucie leczenia odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata (Cortes 2011 – dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 28%.

Wśród pacjentów leczonych bosutynibem w II i \geq III rzucie leczenia (Gambacorti-Passerini 2015), 23% pacjentów przeżyło \geq 48 mies. obserwacji

❖ **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

Faza przewlekła

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów stosujących bosutynib w w II linii leczenia wyniósł 91%, natomiast po 2 latach obserwacji odsetek pacjentów z PFS wyniósł 81%.

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów stosujących bosutynib w III rzucie leczenia wyniósł 77%, natomiast po 2 latach obserwacji odsetek pacjentów z PFS wyniósł 73%

Faza akceleracji

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Cortes 2011 – dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 63%, natomiast u pacjentów stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia PFS wyniósł 69%.

Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu, wyniósł 44%. u pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Cortes 2011 – dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) oraz 56% u pacjentów stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia.

Faza kryzy blastycznej

Odsetek chorych w fazie kryzy blastycznej PBSz, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów stosujących bosutynib w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 13% u pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia i 15% u pacjentów stosujących bosutynib w III lub IV rzucie leczenia.

Odsetek chorych w fazie kryzy blastycznej PBSz stosujących bosutynib w II rzucie leczenia, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł 7% (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov).

Odsetek pacjentów z PFS spośród stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 15%.

❖ **Odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR)**

Faza przewlekła

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie wyniósł 53%. Wyniki analiz wykonanych \geq 24 mies. obserwacji wskazały, że MCyR uzyskało 59% pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie. Odsetki nowo uzyskanych MCyR w omawianych badaniach były również podobne. Wśród pacjentów leczonych bosutynibem odsetek ten wyniósł 57%. Natomiast odsetek MCyR u pacjentów leczonych bosutynibem po okresie do 5 lat obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 53%.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies., odsetek chorych z MCyR wśród chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia wyniósł 32%

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. trwania badania Cortes 2011, odsetek pacjentów w fazie akceleracji CML, którzy osiągnęli MCyR wyniósł 48% wśród chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia oraz 27% u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach publikacji Gambacorti-Passerini 2015, wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania, odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 48%. Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia po \geq 48 mies. obserwacji był niższy i wyniósł 17%.

Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji, odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 50%. Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia po \geq 48 mies. obserwacji był niższy i wyniósł 21% (publikacja Gambacorti-Passerini 2015).

Odsetek pacjentów z MCyR po ≥ 48 mies. obserwacji wśród chorych stosujących bosutinib w terapii II rzutu wyniósł 46%, a wśród chorych stosujących bosutinib w terapii \geq III rzutu – 14%.

❖ **Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR)**

Faza przewlekła

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutinibem w ramach II linii leczenia wyniósł 41%. Odsetek nowo uzyskanych CCyR wyniósł 25%.

Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. wykazały, że 48% pacjentów leczonych bosutinibem uzyskało CCyR. Odsetki nowo uzyskanych CCyR (z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania) w omawianych badaniach również były podobne. Wśród pacjentów leczonych bosutinibem odsetek CCyR wyniósł 46%.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 odsetek chorych z CCyR wśród chorych leczonych bosutinibem w III rzucie wyniósł 24%.

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji, odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutinibem w II rzucie leczenia wyniósł 35%. Odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutinibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 23%. Odsetek nowo uzyskanych CCyR (z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania) wynosił 28%.

Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji, odsetek chorych z CCyR wśród chorych leczonych bosutinibem w II rzucie leczenia wyniósł 37%. Odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutinibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 17%.

Odsetek nowo uzyskanych CCyR po okresie obserwacji ≥ 48 mies., u chorych leczonych bosutinibem w ramach II rzutu i \geq III rzutu (Gambacorti-Passerini 2015), z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania, wyniósł 22%.

❖ **Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią hematologiczną (OHR)**

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Cortes 2011 odsetek chorych z OHR u chorych leczonych bosutinibem w II rzucie leczenia wyniósł 67% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania, odsetek ten wyniósł 57%). Odsetek chorych z OHR u chorych leczonych bosutinibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 41% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania odsetek ten wyniósł 29%).

Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji przedstawionymi w publikacji Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z OHR, u chorych leczonych bosutinibem w II rzucie leczenia wyniósł 38% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania odsetek ten wyniósł 28%) .

Odsetek chorych z OHR u chorych leczonych bosutinibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 15% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania odsetek ten wyniósł 4%).

❖ **Odsetek chorych z większą odpowiedzią hematologiczną (MHR)**

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Cortes 2011, odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutinibem w II rzucie leczenia wyniósł 54%. Odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutinibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 38%

Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji, odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutinibem w II rzucie leczenia wyniósł 27%. Odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutinibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 8%.

❖ **Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR)**

Faza przewlekła

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutinibem w ramach II linii leczenia wyniósł 86%. Odsetek nowo uzyskanych CHR wyniósł 78%. Po ≥ 24 mies. obserwacji CHR uzyskało 85% pacjentów stosujących bosutinib. Odsetki nowo uzyskanych CHR wyniosły odpowiednio 77%.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji, odsetek chorych z CHR wśród chorych leczonych bosutinibem w III rzucie wyniósł 73%. Odsetek nowych CHR u chorych leczonych bosutinibem w III rzucie po 28,5 mies. obserwacji wyniósł 65%.

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji, odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 40%. Odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 24%.

Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 27%. Odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 4%.

❖ Odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR)

Faza przewlekła

W badaniu Cortes 2011 pacjenci z Chin, Rosji, Indii i RPA nie mogli być poddani ocenie odpowiedzi molekularnej z powodów logistycznych. Pacjenci ci zostali wyłączeni z analizy odpowiedzi molekularnej.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, odsetek chorych z MMR u chorych leczonych bosutynibem w ramach II rzutu wyniósł 41%. Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. trwania badań wskazały, że MMR uzyskało 35% pacjentów stosujących bosutynib.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. Obserwacji, odsetek chorych z MMR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniósł 15%.

❖ Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR)

Faza przewlekła

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, odsetek chorych z CMR u chorych leczonych bosutynibem w ramach II rzutu wyniósł 34%. Po ≥ 24 mies. Obserwacji, odsetek chorych leczonych bosutynibem z CMR wyniósł 28%.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. Obserwacji, odsetek chorych z CMR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniósł 11%.

❖ Jakość życia

Faza przewlekła

W publikacji Trask 2012 przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia raportowane przez pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia w badaniu Cortes 2011 (faza przewlekła CML). Jakość życia pacjentów była mierzona przy użyciu 44-pytaniowej skali *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu). Skala ta składa się z głównego zestawu 27 ogólnych pytań (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-G) oraz specyficznej dla białaczek subskali. Pytania w skali FACT-G oceniane są w skali od 0 („w ogóle”) do 4 („bardzo”) i podzielone na 4 domeny: samopoczucie fizyczne (7 pytań; wynik: 0-28), samopoczucie społeczne/rodzinne (7 pytań; wynik: 0-28), samopoczucie emocjonalne (6 pytań; wynik: 0-24), samopoczucie funkcjonalne (7 pytań; wynik: 0-28). Subskala specyficzna dla pacjentów z białaczką składa się z 17 pytań (wynik: 0-68), które oceniają obawy pacjenta związane z białaczką. Dodatkowo stosuje się skalę *FACT-Trial Outcome Index* (wynik 0–124) składającą się z sumy domen: samopoczucia fizycznego, samopoczucia funkcjonalnego i subskali specyficznej dla leukemii oraz sumaryczne skale: FACT-G (wynik: 0-108) i FACT-Leu (wynik: 0-176). Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia pacjenta.

Tab. 1. Ocena jakości życia pacjentów leczonych bosutynibem (faza przewlekła)

Skala FACT-Leu	Tydz. 4	Tydz. 8	Tydz. 12	Tydz. 24	Tydz. 36	Tydz. 48	Tydz. 96
oporność na IMA	n = 148	n = 144	n = 143	n = 130	n = 126	n = 108	n = 77
fizyczne samopoczucie	-0,81*	0,17	0,76*	0,66*	0,81*	0,23	1,11**
społeczne/rodzinne samopoczucie	-0,32	-0,32	-0,59	-0,63	-0,51	-0,34	-1,20**
emocjonalne samopoczucie	0,99 ⁺	1,01 ⁺	0,94 ⁺	1,30 ⁺	1,18 ⁺	0,79*	1,43 ⁺
funkcjonalne samopoczucie	-0,56	0,02	-0,01	-0,11	0,36	0,37	-0,09
subskala specyficzna dla białaczek	0,72	1,27	2,02 ⁺	2,49 ⁺	2,51 ⁺	2,17 ⁺	3,26 ⁺
FACT-G	-0,70	0,88	1,11	1,19	1,90	1,05	1,18
FACT-Leu	-0,12	2,04	3,07**	3,67**	4,31 ⁺	3,21	4,30**
FACT-Trial Outcome Index	-0,70	1,44	2,75 ⁺	3,04**	3,62 ⁺	2,75*	4,19 ⁺
nietolerancja IMA	n = 65	n = 66	n = 63	n = 51	n = 48	n = 48	n = 40
fizyczne samopoczucie	-0,79	0,37	0,11	1,11	1,69 ⁺	1,66 ⁺	1,69*
społeczne/rodzinne samopoczucie	-0,90	-0,56	-0,91	-0,49	0,75	0,57	0,41
emocjonalne samopoczucie	1,16*	1,09**	0,95	1,55 ⁺	2,60 ⁺	2,45 ⁺	2,46 ⁺
funkcjonalne samopoczucie	-1,64**	-0,68	-0,25	0,29	1,13	1,15	0,70
subskala specyficzna dla białaczek	1,20	1,30	1,78	3,03**	4,46 ⁺	3,94 ⁺	4,35 ⁺
FACT-G	-2,31	0,34	-0,10	2,46	6,17 ⁺	5,83 ⁺	5,15**
FACT-Leu	-1,41	1,69	1,68	5,50*	10,63 ⁺	9,56 ⁺	9,31 ⁺
FACT-Trial Outcome Index	-1,50	1,13	1,64	4,44*	7,27 ⁺	6,52 ⁺	6,74 ⁺
FACT - <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; IMA - imatynib; MID – minimalne różnice istotne klinicznie (ang. <i>minimally important</i>)							

differences) - fizyczne samopoczucie: 2–3 punkty; Social/Family Well-being: brak danych; emocjonalne samopoczucie: 2 punkty; funkcjonalne samopoczucie: 2–3 punkty; subskala specyficzna dla białaczek: 4–7 punktów; FACT-General: 3–7 punktów; FACT-Leukemia Total: 6–12 punktów; and FACT-Trial Outcome Index: 5–6 punktów).

Zmiany ujemne oznaczają pogorszenie w zakresie jakości życia. Pogrubiony tekst oznacza zmianę większą od MID, czyli różnicę nie tylko istotną statystycznie, ale także różnicę istotną klinicznie (stopień zmiany, który jest odczuwalny dla pacjenta).

* $p < 0,05$.

** $p \leq 0,01$.

+ $p < 0,005$.

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności hydroksymocznika

Tabela 18. Analiza skuteczności hydroksymocznika

Badanie	Mediana czasu obserwacji	Przeżycie całkowite	Odpowiedź na leczenie
Ibrahim 2011	50,4 mies. (zakres 2-202)	OS odsetek pacjentów po 7 latach (N=246): 34,4%	bd
Kantarjian 2007	bd	inne leczenie, faza przewlekła (N=61): OS <ul style="list-style-type: none"> • 2 lata: 77% • 3 lata: 70% śmiertelność: <ul style="list-style-type: none"> • 5 lat: 35%* 	bd

W badaniu Ibrahim 2011 raportowano wyniki dotyczące przeżycia całkowitego dla grupy pacjentów z CML w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu terapii interferonem alfa (N=247), a nie imatynibem. Jedynie 117 (47,4%) pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 7 lat w tej grupie chorych wyniósł 34,4%.

W badaniu Kantarjian 2007 raportowano wyniki dotyczące OS dla grupy pacjentów z Ph+ CML w fazie przewlekłej po niepowodzeniu terapii imatynibem, którzy nie byli następnie leczeni SCT ani TKI (grupa „inne leczenie”; N=61), z czego jedynie 12 (20%) pacjentów stosowało hydroksymocznik. Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 2 i 3 lata w tej grupie chorych wyniosły odpowiednio 77% i 70%, a odsetek pacjentów, którzy zmarli po 5 latach 35%

Odsetki śmiertelności w grupie „inne leczenie” w fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz po 5 latach (brak danych na temat stosowania hydroksymocznika w tych grupach chorych) wyniosły odpowiednio 83% i 90%.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika u chorych z CML.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w subpopulacji pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” – dane z dokumentu EMA 2013

U grupie pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" wyodrębnionej w ramach analizy post-hoc z badania Cortes 2011 (data odcięcia 28 marca 2011), wszyscy analizowani pacjenci zgłaszali przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast u 69% (36/52) pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane klasy 3/4. U 25% (13/52) odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia. Poważne działania niepożądane obserwowano u 54% (28/52) pacjentów.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w populacji ogólnej pacjentów z badania Cortes 2011

❖ Zdarzenia niepożądane

- Faza przewlekła

Drugi rzut leczenia CML

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie należą:

- biegunka (występowała u 84% pacjentów),
- nudności (występowały u 44% pacjentów),
- wysypka (występowała u 44% pacjentów),
- wymioty (występowały u 35% pacjentów).

Zdarzenia te występowały na początku leczenia, były przejściowe o niskim stopniu nasilenia (niewielki odsetek zdarzeń 3.-4. stopnia) i często ustępowały samoistnie, ewentualnie w wyniku leczenia wspomagającego lub dostosowania dawki bosutynibu.

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko (wszystkie z częstością poniżej 10%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były:

- biegunka (występowała u 9% pacjentów),
- wysypka (występowała u 9% pacjentów),
- wymioty (występowały u 3% pacjentów).

Pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały z częstością < 2%.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 24 mies. obserwacji, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem należą:

- biegunka (występowała u 84% pacjentów),
- nudności (występowały u 45% pacjentów),
- wymioty (występowały u 37% pacjentów),
- wysypka (występowała u 34% pacjentów).

Raportowane zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia u chorych stosujących bosutynib występowały z częstością \leq 10% (biegunka 3-4. stopnia wystąpiła u 10% pacjentów).

Trzeci rzut leczenia CML

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia należą:

- biegunka (występowała u 81% pacjentów),
- nudności (występowały u 43% pacjentów),
- wymioty (występowały u 32% pacjentów),
- wysypka (występowała u 22% pacjentów).

Zdarzenia te pokrywają się z najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia.

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 10%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były:

- biegunka (występowała u 8% pacjentów),
- wysypka (występowała u 4% pacjentów).

Wyniki po 28,5 mies. obserwacji zostały potwierdzone po \geq 36 mies. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia należały:

- biegunka (występowała u 83% pacjentów),
- nudności (występowały u 48% pacjentów),
- wymioty (występowały u 38% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 38% pacjentów)
- wysypka (występowała u 27% pacjentów).

Zdarzenia te pokrywają się z najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia.

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia, poza zdarzeniami hematologicznymi, występowały rzadko (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 30%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były:

- trombocytopenia (występowała u 26% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 15% pacjentów),
- biegunka (występowała u 9% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 7% pacjentów).

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa bosutynibu stosowanego w CML - zdarzenia niepożądane występujące u \geq 10% pacjentów w badaniu Cortes 2011

Punkt końcowy	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Faza przewlekła - II rzut leczenia		

	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.
biegunka	243 (84)/288	243 (84)/288	26 (9)/288	28 (10)/288
nudności	128 (44)/288	129 (45)/288	4 (1)/288	4 (1)/288
wysypka	126 (44)/288	99 (34)/288	26 (9)/288	27 (9)/288
wymioty	101 (35)/288	106 (37)/288	9 (3)/288	11 (4)/288
ból brzucha	65 (23)/288	67 (23)/288	3 (1)/288	4 (1)/288
ból w nadbrzuszu	54 (19)/288	57 (20)/288	0 (0)/288	1 (<1)/288
zmęczenie	64 (22)/288	67 (23)/288	2 (1)/288	3 (1)/288
gorączka	60 (21)/288	68 (24)/288	1 (<1)/288	1 (<1)/288
kaszel	46 (16)/288	57 (20)/288	0 (0)/288	1 (<1)/288
ból głowy	46 (16)/288	48 (17)/288	0 (0)/288	0 (0)/288
obrzęk	42 (15)/288	-	1 (<1)/288	-
ból stawów	39 (14)/288	40 (14)/288	1 (<1)/288	1 (<1)/288
zmniejszenie apetytu	37 (13)/288	40 (14)/288	2 (1)/288	2 (1)/288
zaparcia	32 (11)/288	33 (12)/288	1 (<1)/288	1 (<1)/288
ból pleców	28 (10)/288	33 (12)/288	0 (0)/288	0 (0)/288
zapalenie nosogardzieli	29 (10)/288	36 (13)/288	0 (0)/288	0 (0)/288
ból gardła	-	30 (10)/288	-	0 (0)/288
Faza przewlekła - III rzut leczenia				
	Okres obserwacji 28,5 mies	Okres obserwacji ≥ 36 mies.	Okres obserwacji 28,5 mies	Okres obserwacji ≥ 36 mies.
biegunka	96 (81)/118	98 (83)/118	10 (8)/118	10 (9)/118
nudności	51 (43)/118	57 (48)/118	0 (0)/118	1 (1)/118
wymioty	38 (32)/118	45 (38)/118	1 (1)/118	1 (1)/118
wysypka	26 (22)/118	32 (27)/118	5 (4)/118	3 (3)/118
zmęczenie	21 (18)/118	27 (23)/118	1 (1)/118	2 (2)/118
ból brzucha	18 (15)/118	28 (24)/118	0 (0)/118	1 (1)/118
ból głowy	16 (14)/118	-	1 (1)/118	-
ból w nadbrzuszu	15 (13)/118	-	0 (0)/118	-
świąd	12 (10)/118	-	1 (1)/118	-
trombocytopenia	-	45 (38)/118	-	31 (26)/118
gorączka	-	18 (15)/118	-	0 (0)/118
niedokrwistość	-	22 (19)/118	-	8 (7)/118
ból głowy	-	31 (26)/118	-	4 (3)/118
kaszel	-	23 (20)/118	-	0 (0)/118
podwyższony poziom AIAT	-	18 (15)/118	-	7 (6)/118
ból górnej części brzucha	-	21 (18)/118	-	0 (0)/118
neutropenia	-	24 (20)/118	-	18 (15)/118
podwyższony poziom AspAT	-	9 (8)/118	-	3 (3)/118
ból stawów	-	21 (18)/118	-	1 (1)/118
zmniejszenie apetytu	-	14 (12)/118	-	1 (1)/118
zaparcia	-	15 (13)/118	-	0 (0)/118
duszność	-	13 (11)/118	-	1 (1)/118
astenia	-	8 (7)/118	-	0 (0)/118
ból pleców	-	14 (12)/118	-	3 (3)/118
zawroty głowy	-	16 (14)/118	-	0 (0)/118
leukopenia	-	4 (3)/118	-	0 (0)/118
obrzęk obwodowy	-	11 (9)/118	-	0 (0)/118
zapalenie nosogardzieli	-	14 (12)/118	-	0 (0)/118
ból kończyn	-	9 (8)/118	-	0 (0)/118
wysięk opłucnowy	-	18 (15)/118	-	4 (3)/118

○ **Faza akceleracji**

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem zalicza się:

- biegunkę (występowała u 85% pacjentów),
- trombocytopenię (występowała u 53% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 46% pacjentów),
- nudności (występowały u 46% pacjentów),
- wymioty (występowały u 44% pacjentów),
- gorączkę (występowała u 35% pacjentów),
- wysypkę (występowała u 34% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały z częstością $\leq 44\%$ pacjentów ($\leq 11\%$ nie licząc cytopenii). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były :

- trombocytopenia (występowała u 44% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 33% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 18% pacjentów),
- zapalenie płuc (występowało u 11% pacjentów),
- duszność (występowała u 9% pacjentów),
- podwyższone stężenie AIAT (występowało u 8% pacjentów).

Tabela 1. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata)

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Niehematologiczne ZN występujące u $\geq 10\%$ chorych				
biegunka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	67 (85)/79	3 (4)/79
nudności	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	36 (46)/79	2 (3)/79
wymioty	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	35 (44)/79	3 (4)/79
gorączka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	28 (35)/79	1 (1)/79
wysypka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	27 (34)/79	3 (4)/79
ból brzucha	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	21 (27)/79	3 (4)/79
zmęczenie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	17 (22)/79	4 (5)/79
ból głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	2 (3)/79
kaszel	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	24 (30)/79	0 (0)/79
duszność	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	15 (19)/79	7 (9)/79
zaparcia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	14 (18)/79	0 (0)/79
ból stawów	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	0 (0)/79
zapalenie płuc	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	9 (11)/79
zawroty głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	11 (14)/79	1 (1)/79
astenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	1 (1)/79
ból kończyn	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (11)/79	1 (1)/79
podwyższone stężenie AIAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	6 (8)/79
podwyższone stężenie AspAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	4 (5)/79
ból w nadbrzuszu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	1 (1)/79
ból pleców	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	1 (1)/79
bezsenna	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	0 (0)/79
wysięk opłucnowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	4 (5)/79
ból w klatce piersiowej	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	2 (3)/79
ból jamy ustnej i gardła	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	0 (0)/79
niepokój	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	0 (0)/79
niestrawność	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (11)/79	0 (0)/79
infekcje górnych dróg oddechowych	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (11)/79	0 (0)/79
Hematologiczne ZN występujące u $\geq 10\%$ chorych				
trombocytopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	42 (53)/79	35 (44)/79
niedokrwistość	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	36 (46)/79	26 (33)/79
neutropenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	15 (19)/79	14 (18)/79
leukopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	5 (6)/79
Naczyniowe ZN występujące u ≥ 1 pacjenta				
nadciśnienie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	7 (9)/79	4 (5)/79
krwotok podpańczynówkowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	1 (1)/79
zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	0 (0)/79
okluzja tętnic mózgowych	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	1 (1)/79
udar niedokrwieny mózgu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	1 (1)/79

○ **Faza kryzy blastycznej**

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutyribem zalicza się :

- biegunkę (występowała u 64% pacjentów),
- nudności (występowały u 50% pacjentów),
- wymioty (występowały u 42% pacjentów).

- Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały z częstością $\leq 36\%$ ($\leq 8\%$ nie licząc cytopenii). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były:
- trombocytopenia (występowała u 36% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 25% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 20% pacjentów),
- leukopenia (występowała u 19% pacjentów),
- zapalenie płuc (występowało u 8% pacjentów).

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz – zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych				
biegunka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	41 (64)/64	3 (5)/64
nudności	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	32 (50)/64	1 (2)/64
wymioty	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	27 (42)/64	2 (3)/64
gorączka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	25 (39)/64	2 (3)/64
wysypka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	20 (31)/64	2 (3)/64
ból brzucha	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	2 (3)/64
zmęczenie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	3 (5)/64
ból głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	13 (20)/64	4 (6)/64
kaszel	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (13)/64	0 (0)/64
duszność	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	2 (3)/64
zaparcia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (14)/64	1 (2)/64
ból stawów	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (13)/64	0 (0)/64
zapalenie płuc	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (14)/64	5 (8)/64
zawroty głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (13)/64	0 (0)/64
zmniejszenie apetytu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	0 (0)/64
ból górnej części brzucha	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	7 (11)/64	2 (3)/64
ból kości	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	7 (11)/64	2 (3)/64
Hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych				
trombocytopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	24 (38)/64	23 (36)/64
niedokrwistość	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	19 (30)/64	13 (20)/64
neutropenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	17 (27)/64	16 (25)/64
leukopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	12 (19)/64
Naczyniowe zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 1 pacjenta				
nadciśnienie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	2 (3)/64	1 (2)/64
krwotok mózgowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
krwotok podpajęczynówkowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
udar naczyniowy mózgu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
krwotok wewnątrzkomorowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	1 (2)/64
objaw Raynaud'a	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
zakrzepica	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64

❖ Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych

○ Faza przewlekła

Drugi rzut leczenia CML

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011, nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Nieprawidłowościami hematologicznymi występującymi u $> 10\%$ pacjentów były:

- niedokrwistość (występowała u 90% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 66% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 40% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 25%):

- trombocytopenia (występowała u 24% pacjentów),

- neutropenia (występowała u 18% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 13% pacjentów).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Nieprawidłowościami hematologicznymi występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów były:

- niedokrwistość (występowała u 90% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 67% pacjentów),
- leukopenia (występowała u 51% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 49% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia, tj. trombocytopenia i niedokrwistość występowały z porównywalną częstością. Częściej u osób leczonych dasatynibem niż bosutynibem występowały:

- neutropenia (odpowiednio 36% i 17%),
- leukopenia (odpowiednio 18% i 8%).

Trzeci rzut leczenia CML

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami były:

- niedokrwistość (występowała u 84% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 58% pacjentów),
- neutropenia (występowało u 46% pacjentów).

Nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością $\leq 25\%$ pacjentów). Najczęściej występującymi były:

- trombocytopenia (występowała u 25% pacjentów),
- neutropenia (występował u 19% pacjentów),

Powyższe wyniki dla nieprawidłowości laboratoryjnych 3-4. stopnia zostały potwierdzone po ≥ 36 mies. obserwacji. Najczęściej występującymi były:

- trombocytopenia (występowała u 26% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 20% pacjentów),
- limfopenia (występowała u 16% pacjentów),

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami hematologicznymi były :

- niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 81% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 63% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 50% pacjentów):

- trombocytopenia (występowała u 49% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 35% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 23% pacjentów).

Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami hematologicznymi były :

- niedokrwistość (występowała u 94% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 78% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 69% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością $\leq 66\%$):

- trombocytopenia (występowała u 66% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 58% pacjentów),

- leukopenia (występowała u 44% pacjentów).

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa bosutyribu stosowanego w CML - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych w badaniu Cortes 2011

Punkt końcowy	Ogółem, n (%) / N		Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	
Faza przewlekła - II rzut leczenia				
	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.
niedokrwistość	258 (90)/288	258 (90)/288	36 (13)/288	39 (14)/288
trombocytopenia	191 (66)/288	193 (67)/288	68 (24)/288	70 (24)/288
neutropenia	116 (40)/288	142 (49)/288	53 (18)/288	49 (17)/288
leukopenia	-	147 (51)/288	-	23 (8)/288
Faza przewlekła - III rzut leczenia				
	Okres obserwacji 28,5 mies.	Okres obserwacji ≥ 36 mies.	Okres obserwacji 28,5 mies.	Okres obserwacji ≥ 36 mies.
niedokrwistość	99 (84)/118	-	10 (8)/118	10 (8)/118
trombocytopenia	69 (58)/118	-	30 (25)/118	31 (26)/118
neutropenia	54 (46)/118	-	23 (19)/118	24 (20)/118
zwiększony czas częściowej trombolizacji	30 (25)/118	-	1 (1)/118	
leukopenia		-		5 (4)/118
Faza akceleracji (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata).				
niedokrwistość	78 (99)/79		28 (35)/79	
trombocytopenia	64 (81)/79		39 (49)/79	
neutropenia	50 (63)/79		18 (23)/79	
leukopenia	39 (49)/79		11 (14)/79	
limfopenia	38 (48)/79		12 (15)/79	
Faza kryzy blastycznej (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata).				
niedokrwistość	60 (94)/64		25 (39)/64	
trombocytopenia	50 (78)/64		42 (66)/64	
neutropenia	44 (69)/64		37 (58)/64	
leukopenia	42 (66)/64		28 (44)/64	
limfopenia	39 (61)/64		18 (28)/64	

❖ Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

○ Faza przewlekła

Drugi rzut leczenia CML

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 nieprawidłowości laboratoryjne, poza nieprawidłowościami hematologicznymi, występowały często u chorych leczonych bosutyribem. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występującymi u > 10% pacjentów były:

- podwyższony poziom AlAT (występował u 59% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 49% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 43% pacjentów),
- podwyższone stężenie kwasu moczowego (występowało u 42% pacjentów),
- hipokalcemia (występowała u 40% pacjentów).

Nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia, poza nieprawidłowościami hematologicznymi, występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością ≤ 12% pacjentów). Najczęściej występującymi były:

- hipermagnezemia (występowała u 12% pacjentów),
- podwyższony poziom AlAT (występował u 10% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 8% pacjentów),
- podwyższony poziom lipazy (występował u 8% pacjentów).

U chorych leczonych bosutyribem, zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. trwania badania, nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występowały często. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występującymi u > 10% pacjentów były :

- podwyższony poziom AlAT (występował u 58% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 50% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 43% pacjentów),

- hipokalcemia (występowała u 43% pacjentów).

Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 12% pacjentów). Do najczęściej występujących zaliczały się:

- hipermagnezemia (występowała u 11% pacjentów),
- podwyższony poziom AlAT (występował u 10% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 9% pacjentów),
- podwyższony poziom lipazy (występował u 8% pacjentów).

○ Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 nieprawidłowości laboratoryjne poza hematologicznymi występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w pomiarach biochemicznych zaliczano:

- podwyższony poziom AlAT (występował u 46% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 43% pacjentów),
- hipokalcemia (występowała u 41% pacjentów),

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 10% pacjentów). Do najczęściej występujących zaliczały się :

- podwyższony poziom AlAT (występował u 9% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 9% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 8% pacjentów).

○ Faza kryzy blastycznej

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 nieprawidłowości laboratoryjne poza hematologicznymi występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w pomiarach biochemicznych zaliczano:

- hipokalcemia (występowała u 55% pacjentów),
- podwyższone INR (występowało u 47% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 41% pacjentów),

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 10%). Do najczęściej występujących zaliczały się:

- niedobór sodu we krwi (występowała u 9% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 6% pacjentów),
- hipokaliemia (występowała u 6% pacjentów).

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa bosutynibu stosowanego w CML – inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu Cortes 2011

Punkt końcowy	Ogółem, n (%) / N		Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	
Faza przewlekła - II rzut leczenia				
	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.
podwyższony poziom AlAT	169 (59)/288	168 (58)/288	30 (10)/288	30 (10)/288
podwyższony poziom AspAT	141 (49)/288	145 (50)/288	14 (5)/288	13 (5)/288
hipofosfatemia	124 (43)/288	125 (43)/288	24 (8)/288	25 (9)/288
podwyższone stężenie kw. moczowego	120 (42)/288	-	17 (6)/288	-
hipokalcemia	115 (40)/288	123 (43)/288	10 (3)/288	11 (4)/288
podwyższony poziom lipazy	79 (27)/288	83 (29)/288	24 (8)/288	24 (8)/288
hipermagnezemia	73 (25)/288	77 (27)/288	34 (12)/288	33 (12)/288
podwyższony poziom INR	71 (25)/288	-	7 (2)/288	-
hipomagnezemia	56 (19)/288	-	1 (0)/288	-
hiperglikemia	-	112 (39)/288	-	8 (3)/288
podwyższone stężenie kreatyniny	-	110 (38)/288	-	2 (1)/288
zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	-	104 (36)/288	-	0 (0)/288
niskie stężenie dwuwęglanów	-	88 (31)/288	-	1 (<1)/288
Faza przewlekła - III rzut leczenia				
	Okres obserwacji 28,5 mies	Okres obserwacji ≥ 36 mies.	Okres obserwacji 28,5 mies	Okres obserwacji ≥ 36 mies.
podwyższony poziom AlAT	58 (49)/118	-	8 (7)/118	7 (6)/118
podwyższone stężenie kreatyniny	50 (42)/118	-	1 (1)/118	-
podwyższony poziom AspAT	48 (41)/118	-	4 (3)/118	-
hipokalcemia	44 (37)/118	-	6 (5)/118	-

Punkt końcowy	Ogółem, n (%) / N		Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	
Faza przewlekła - II rzut leczenia				
	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.	Okres obserwacji 24 mies.	Okres obserwacji ≥ 24 mies.
podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej	41 (35)/118	-	0 (0)/118	-
hipofosfatemia	37 (31)/118	-	3 (2)/118	4 (3)/118
hiperglikemia	36 (31)/118	-	1 (1)/118	-
niski poziom wodorowęglanów	36 (31)/118	-	0 (0)/118	-
hipermagnezemia	34 (29)/118	-	14 (12)/118	14 (12)/118
podwyższony poziom lipazy	28 (24)/118	-	8 (7)/118	8 (7)/118
hiperkaliemia	27 (23)/118	-	0 (0)/118	1 (1)/118
hiponatremia	-	-	-	1 (1)/118
Faza akceleracji				
hipokalcemia	32 (41)/79		4 (5)/79	
podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej	30 (38)/79		1 (1)/79	
hiperglikemia	30 (38)/79		7 (9)/79	
podwyższone INR	31 (39)/79		2 (3)/79	
podwyższone stężenie AlAT	36 (46)/79		7 (9)/79	
podwyższone stężenie AspAT	34 (43)/79		4 (5)/79	
podwyższone stężenie kreatyniny	25 (32)/79		0 (0)/79	
hipofosfatemia	30 (38)/79		6 (8)/79	
podwyższony PPT	26 (33)/79		2 (3)/79	
hipokaliemia	18 (22)/79		3 (4)/79	
wydłużony czas protrombinowy	23 (29)/79		2 (3)/79	
hiponatremia	16 (20)/79		3 (4)/79	
hipoa buminemia	18 (23)/79		0 (0)/79	
Faza kryzy blastycznej (okres obserwacji ≥ 48 mies.)				
hipokalcemia	35 (55)/64		3 (5)/64	
podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej	25 (39)/64		1 (2)/64	
hiperglikemia	26 (41)/64		2 (3)/64	
podwyższone INR	30 (47)/64		0 (0)/64	
podwyższone stężenie AlAT	20 (31)/64		1 (2)/64	
podwyższone stężenie AspAT	19 (30)/64		1 (2)/64	
podwyższone stężenie kreatyniny	22 (34)/64		1 (2)/64	
hipofosfatemia	17 (27)/64		4 (6)/64	
podwyższone PPT	21 (33)/64		2 (3)/64	
hipokaliemia	22 (34)/64		4 (6)/64	
wydłużony czas protrombinowy	10 (16)/64		0 (0)/64	
niedobór sodu we krwi	22 (34)/64		6 (9)/64	
hipoa buminemia	24 (38)/64		2 (3)/64	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nilotynibu i dasatynibu. Wyniki przedstawiano tylko dla okresów obserwacji zbliżonych z prowadzonym z badaniem cortes 2011.

Tabela 23. Wyniki skuteczności klinicznej nilotynibu i dasatynibu

Punkt końcowy	Faza choroby	Okres obserwacji	n (%) / N lub % [95% CI] / N	
			Nilotynib	Dasatynib
Zgony	Faza przewlekła	≥ 24 mies.	44 (12%) / 321	15 (9%) / 167
Przeżycie całkowite (OS)	Faza przewlekła	12 mies.	-	-
		24 mies.	279 (87%) / 321 ^a	152 (91%) / 167 ^a
	Faza akceleracji	12 mies.	81% [bd] [#]	78% [71-84]
		24 mies.	70% [bd]	63% [56-71]

	Faza kryzy blastycznej	24 mies.	-	11%
		12 mies.	-	21%-24%
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Faza przewlekła	24 mies.	205 (64%)/321 ^a	134 (80%)/167 ^a
	Faza akceleracji	12 mies.	-	68% [61; 76]
		24 mies.	-	51% [42; 60]
Odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR)	Faza przewlekła	≥ 24 mies.	189 (59%)/321 [^]	106 (63%)/167 [^]
			144 (45%)/321 ^{^^}	76 (57%)/133 ^{^^}
		do 5 lat	190 (59%)/321	-
Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR)	Faza przewlekła	24,2 mies. (mediana)	141 (44%)/321 [^]	83 (50%)/167 [^]
		≥ 24 mies.	bd (37%)/bd ^{^^}	76 (48%)/158 ^{^^}
Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR)	Faza przewlekła	≥ 24 mies.	-	153 (92%)/167 [^]
			-	67 (83%)/81 [^]
Odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR)	Faza przewlekła	≥ 24 mies	82 (28%)/294	57 (37%)/154

odczytano z wykresu
^a podczas leczenia i następującego po nim 2-letniego okresu obserwacji.
[^] Wyniki z uwzględnieniem pacjentów z osiągniętą odpowiedzią (MCyR/CCyR/CHR) na początku badania.
^{^^} Wyniki z wykluczeniem pacjentów z osiągniętą odpowiedzią (MCyR/CCyR/CHR) na początku badania

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania nilotynibu i dasatynibu

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo nilotynibu i dasatynibu stosowanych w III rzucie PBSz.

❖ Zdarzenia niepożądane

Faza przewlekła

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dasatynibem, zgodnie z wynikami badania Shah 2014 (czas obserwacji ≥ 24 mies.) należą:

- ból głowy (występował u 47% pacjentów),
- ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),
- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
- biegunka (występowała u 38% pacjentów).

Do zdarzeń, które wystąpiły z częstością ≥ 15% u pacjentów leczonych dasatynibem, a których nie raportowano u chorych leczonych bosutynibem należą:

- ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),
- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
- duszność (występowała u 27% pacjentów),
- krwotok (występował u 24% pacjentów)
- obrzęk powierzchniowy (występował u 21% pacjentów),
- ból mięśni (występował u 16% pacjentów),
- wysięk opłucnowy (występowały u 15% pacjentów).

W badaniu Kantarjian 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu w omawianym wskazaniu raportowano jedynie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami badań dla bosutynibu (Gambacorti-Passerini 2014) i dasatynibu (Shah 2014).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2011, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych leczonych nilotynibem należą:

- wysypka (występowała u 31% pacjentów),
- świąd (występował u 26% pacjentów),
- nudności (występowały u 25% pacjentów),
- zmęczenie (występowało u 20% pacjentów).

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych nilotynibem związanych z lekiem zalicza się:

- wysypkę (występowała u 21% pacjentów),
- świąd (występował u 18% pacjentów),
- zmęczenie (występowało u 10% pacjentów).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dasatynibem związanych z lekiem zalicza się :

- niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),
- małopłytkowość (występowała u 88% pacjentów),
- neutropenię (występowała u 84% pacjentów),
- leukopenię (występowała u 82% pacjentów),
- zatrzymanie płynów (występowało u 34% pacjentów),
- biegunkę (występowała u 31% pacjentów).

❖ Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych

Faza przewlekła

W badaniu Shah 2014 nie przedstawiono wyników dotyczących częstości występowania nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych ogółem u pacjentów stosujących dasatynib, a jedynie 3-4. Stopnia Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia, tj. trombocytopenia i niedokrwistość występowały z porównywalną częstością. Częściej u osób leczonych dasatynibem niż bosutynibem występowały:

- neutropenia (odpowiednio 36% i 17%),
- leukopenia (odpowiednio 18% i 8%).

W badaniu Kantarjian 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu raportowano jedynie nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami badań dla bosutynibu i dasatynibu.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. trwania badania Kantarjian 2011 do najczęściej występujących nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych związanych z nilotynibem należą:

- trombocytopenia (występowała u 58% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 53% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 53% pacjentów).

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych nilotynibem. Raportowano następujące nieprawidłowości hematologiczne:

- trombocytopenia (występowała u 67% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 64% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 59% pacjentów).

❖ Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

Faza przewlekła

U chorych leczonych nilotynibem, w badaniu Kantarjian 2011 raportowano jedynie nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami dla bosutynibu

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne w badaniu Kantarjian 2011 występowały bardzo często. Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. do najczęściej występujących nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach związanych z badanym lekiem zaliczały się :

- podwyższony poziom bilirubiny (występował u 72% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 70% pacjentów),
- podwyższony poziom AlAT (występował u 69% pacjentów)

Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne występowały często u chorych leczonych nilotynibem. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w pomiarach biochemicznych zaliczano:

- hiperglikemię (występowała u 73% pacjentów),
 - podwyższony poziom bilirubiny (występował u 69% pacjentów),
 - podwyższony poziom AspAT (występowała u 60% pacjentów),
 - hipokalcemię (występowała u 57% pacjentów),
- hipofosfatemię (występowała u 52% pacjentów).

Nie raportowano biochemicznych nieprawidłowości laboratoryjnych u chorych przyjmujących dasatynib w leczeniu fazy akceleracji CML.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnaleziono również przegląd systematyczny z meta-analizą (Douxflis 2016) oceniający związek pomiędzy inhibitorami kinazy tyrozynowej stosowanymi w przewlekłej białaczce szpikowej a incydentami sercowo-naczyniowymi, większą odpowiedzialnością molekularną i przeżyciem całkowitym.

Do przeglądu włączono 10 randomizowanych badań klinicznych (3043 pacjentów). Ryzyko wystąpienia okluzyjnych zdarzeń naczyniowych było zwiększone w związku ze stosowaniem dasatynibu (OR 3,86; 95% CI, 1,33-11,18), nilotynibu (OR 3,42; 95% CI, 2,07-5,63) oraz ponatynibu (OR 3,47; 95% CI, 1,23 -9,78) w porównaniu z imatinibem u pacjentów z CML. Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia okluzyjnych zdarzeń naczyniowych w przypadku pacjentów stosujących bosutynib porównaniu z pacjentami stosującymi imatinib (OR, 2,77; 95% CI, 0,39-19,77). TKI nowej generacji zwiększały odsetek pacjentów ze stwierdzonym MMR w ciągu 1 roku w porównaniu z imatinibem (ogólne OR, 2,22; 95% CI, 1,87 do 2,63). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w całkowitym czasie przeżycia po 1 roku (ogólne OR 1,20; 95% CI, 0,63-2,29).

Wnioski: Stosowanie dasatynibu, nilotynibu i ponatynibu było związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia okluzyjnych zdarzeń naczyniowych. TKI nowej generacji wpływały na zwiększenie odsetka pacjentów ze stwierdzonym MMR, ale nie wpływały na przeżycie całkowite po 1 roku u pacjentów z CML.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z komunikatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikowanego 4 marca 2016 roku przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (imatinib, dasatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib) należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV), z powodu ryzyka reaktywacji HBV, mogącej prowadzić do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, wymagającego przeszczepienia wątroby lub prowadzącego do zgonu pacjenta. Uważa się, że reaktywacja HBV jest efektem klasy TKI BCR-ABL, chociaż mechanizm i częstość reaktywacji HBV podczas ekspozycji na te leki nie są obecnie znane.

[http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/8336/original/Komunikat_inhibitory_kinazy_tyrozynowej.pdf?1457964013]

Z kolei Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) 11 grudnia 2014 r. opublikowała na stronie internetowej informację o wpływie stosowania bosutynibu na obniżenie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

[<https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm426240.htm>]

Nie odnaleziono specjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w analizowanym wskazaniu wydanych przez *European Medicines Agency* (EMA).

4.3. Komentarz Agencji

Populacja docelowa we wniosku refundacyjnym została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia do jednoramiennego badania Cortes 2011, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu stosowanego po niepowodzeniu imatinibu w ramach II i III linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że ww. badanie nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif, a tym samym nie wyodrębniono w nim subpopulacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", dla których zastosowanie bosutynibu byłoby ostatnią linią leczenia. Zarejestrowanemu wskazaniu odpowiadała tylko niewielka część pacjentów włączonych do badania Cortes 2011 (52 z 546 osób) wyodrębniona w ramach analizy post hoc. **Wyniki ww. analizy post-hoc nie zostały przedstawione Agencji przez wnioskodawcę, jednakże podsumowanie tych wyników odnaleziono w dokumencie EMA 2013 oraz ChPL Bosulif.**

W związku z powyższym, możliwość wnioskowania o skuteczności bosutynibu w populacji pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” na podstawie ogólnej populacji po niepowodzeniu imatynibu w badaniu Cortes 2011, jest ograniczona. Jako główne dane kliniczne aktualnie należy uznać wyniki analizy post-hoc, na podstawie których warunkowo zarejestrowano preparat Bosulif.

Jednakże kluczowymi informacjami dla Agencji byłyby dane z ostatecznego raportu z badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w populacji odpowiadającej zarejestrowanemu wskazaniu, które firma Pfizer zobowiązała się przedstawić do dn. 30.09.2018 jako warunek dopuszczeniu do obrotu produktu Bosulif.

Należy podkreślić fakt, że stosowanie bosutynibu u pacjentów w II i III linii leczenia, którzy mieliby nadal możliwość zastosowania innych TKI II generacji (dasatynib, nilotynib), **stanowiłoby populację off-label**. Zatem w opinii Agencji, przedstawione przez wnioskodawcę porównanie bosulifu z dasatynibem/nilotynibem nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnym dla bosutynibu, który stosowany jest gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi. W związku z powyższym, w niniejszej AWA odwołano od charakterystyki badań dotyczących nilotynibu i dasatynibu, natomiast wyniki odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu i dasatynibu przedstawiono jako dodatkowe informacje tylko dla okresów obserwacji zgodnych z prowadzonym z badaniem Cortes 2011. Pełne dane dotyczące ww. badań klinicznych znajdują się w materiałach wnioskodawcy.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej bosutynibu w populacji pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” pochodzą z dokumentu rejestracyjnego EMA 2013. Ze względu na kluczowy charakter poniższych danych (jedyne aktualnie dostępne dane dotyczące efektywności klinicznej bosutynibu w zarejestrowanej populacji), należy rozpatrywać je jako podstawowe wyniki analizy klinicznej. Wnioskodawca w analizach załączonych do wniosku refundacyjnego nie przedstawił wyników skuteczności bosutynibu dla ww. populacji pacjentów.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem. Ze względu na istotną heterogeniczność populacji docelowych i niską jakość dowodów dotyczących skuteczności hydroksymocznika stosowanego w leczeniu CML, próba jakościowego porównania skuteczności bosutynibu i hydroksymocznika jest obciążona istotnymi ograniczeniami i może być interpretowana wyłącznie z zachowaniem dużej ostrożności w ramach dyskusji.

Wnioskodawca zidentyfikował ponadto 2 opracowania wtórne, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania bosutynibu w leczeniu dorosłych chorych z Ph+ CML po nieskuteczności/nietolerancji imatynibu. W obu opracowaniach wtórnych bosutynib w leczeniu Ph+ CML w II rzucie i dalszych rzutach leczenia oceniono na podstawie badania Cortes 2011 będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Tabela 24. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Badanie	Cel	Źródła danych	Wyniki	Wnioski
Ferdinand 2012	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TKI w leczeniu Ph+ PBSz	Cochrane Library, Medline, Embase, strony internetowe EMA, URPL, FDA, abstrakty konferencyjne z: <i>American Society of Hematology</i> , <i>American Society of Clinical Oncology</i> , <i>the European Hematology Association</i> i dostarczone przez firmę Pfizer od 2007 do 2011 r.	badania RCT: I rzut: 8 badań, II rzut: 3 badania; badania nie-RCT: I rzut: 8 badań, II rzut i dalsze: 4 badania (w tym 1 badanie dotyczące bosutynibu)	W badaniach dotyczących II rzutu leczenia Ph+ PBSz wykazano, że TKI drugiej generacji, tj. dasatynib, nilotynib i bosutyn b mogą wywoływać odpowiedzi na leczenie (cytogenetyczne, molekularne i hematologiczne). Wskazano na obiecujące wyniki dotyczące bosutynibu będącego w tamtej chwili w trakcie procesu rejestracyjnego w kilku krajach. Wyniki po 36, 48 i 96 tyg. obserwacji wskazują na istotny statystycznie wzrost jakości życia u pacjentów przyjmujących bosutyn b.
NIHR 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w porównaniu z	Medline, Embase, EconLit, NHS EED, Cochrane Library do	1 badanie nie-RCT dotyczące	Stosowanie bosutynibu w II rzucie leczenia Ph+ PBSz wiązało się z dobrymi wynikami pod względem

	interferonem alfa, SCT i hydroksymocznikiem w leczeniu Ph+ PBSz po nieskuteczności/nietolerancji imatynibu	2 października 2012 r.	imatynibu i 13 badań nie-RCT dotyczących komparatorów bosutynibu	cytogenetycznych i hematologicznych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego. Bosutynib odznaczał się ponadto akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane stanowiły głównie reakcje toksyczne natury żołądkowo-jelitowej.
--	--	------------------------	--	---

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną w celu oceny kosztów stosowania bosutynibu (Bosulif) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w porównaniu do dasatynibu i nilotynibu.

Mając na uwadze powyższe, AOTMiT w ograniczonym zakresie przedstawiła podstawowe założenia i wyniki analizy ekonomicznej we wskazaniu niezarejestrowanym i niezaakceptowanym przez EMA tzn. w populacji po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu – patrz uwagi AOTMiT zawarte w rozdziale 2.2. „Kompletność dokumentacji”.

Pełne wyniki i metodyka analizy ekonomicznej w niezarejestrowanym i niezaakceptowanym przez EMA wskazaniu znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy oraz zostały opublikowane na stronie BIP AOTMiT.

Poniżej zestawiono kluczowe wyniki i założenia analizy ekonomicznej w niezarejestrowanym i niezaakceptowanym przez EMA wskazaniu.

Wnioskodawca zakładając porównywalną skuteczności bosutynibu, dasatynibu i nilotynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej przeprowadził ocenę kosztów stosowania bosutynibu w porównaniu do dasatynibu i nilotynibu w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Analiza podstawowa wnioskodawcy w wariantcie uwzględniającym instrument podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą ok. [redacted] i są najniższe spośród wszystkich rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym terapii – o ok. [redacted] od dasatynibu i ok. [redacted] od nilotynibu. Natomiast w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej analiza wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą ok. [redacted] i są najwyższe ze wszystkich rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym terapii – o ok. 24,8 tys. zł od dasatynibu i ok. 4,3 tys. zł od nilotynibu.

Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem oraz dasatynibem i nilotynibem. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na podstawie zestawienia wyników badań jednoramiennych. W opinii AOTMiT, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami. W kontekście odrzucenia rejestracji przez EMA z powodu braku badań porównawczych, wnioskowanie na podstawie wyników badań jednoramiennych jest mocno ograniczone i nieuzasadnione.

Aktualne wytyczne AOTMiT z 2016 dopuszczają możliwość przedstawienia analizy minimalizacji kosztów, gdy istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, co oznacza konieczność przedstawienia badań porównawczych zaprojektowanych pod kątem testowania hipotezy równoważności.

Podobne zastrzeżenia do wyboru techniki analitycznej przedstawiła pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) w swojej rekomendacji z 2015 roku dotyczącej preparatu Bosulif. Według pCODR analiza minimalizacji kosztów jest uzasadniona tylko w sytuacji kiedy porównywalność wyników oceny skuteczności (skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo, QoL) potwierdzono w badaniach RCT bądź dobrze przeprowadzonych metaanalizach sieciowych. PCODR zwróciło uwagę, że niema bezpośrednich ani pośrednich dowodów potwierdzających przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności bosutynibu, dasatynibu i nilotynibu. Dodatkowo podkreślono, że bosutynib charakteryzuje się odmiennym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych TKIs. Zarówno pCODR jak i Economic Guidance Panel (EGP) uważa, że w tej sytuacji analiza minimalizacji kosztów jest nieodpowiednia.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy (złożonej przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień przesłanych do AOTMiT dn. 12.01.2017 r.) jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania bosutynibu w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą, której w modelu odpowiada stosowaniu hydroksymocznika, u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

Populacja

W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie wskazał populacji docelowej. Można przypuszczać, że populacja docelowa jest zgodna z tą wskazaną w uzupełnieniu do analizy klinicznej tj.: „populacja chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, w subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu”. Należałoby jednak doprecyzować, że zgodnie z dokumentem EPAR populację docelową stanowią pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” (ang. *Unmet Medical Need*), którzy zostali zdefiniowani przez EMA jako *pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze.*

Wyżej wymieniona populacja docelowa stanowi jedynie część populacji zdefiniowanej w uzgodnionym programie lekowym. Populacja ta częściowo odpowiada punktowi 5 kryteriów kwalifikacji – „Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej dotychczas leczeni nilotynibem lub dasatynibem, nietolerujący nilotynibu lub dasatynibu, lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub dasatynibem”).

Porównywane interwencje

Porównano leczenie bosutynibem z hydroksymocznikiem.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego: Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia (według wnioskodawcy ze względu na proponowaną realizację świadczeń w ramach programu lekowego, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną tj.: płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 50-letni horyzont czasowy.

Koszty

Analizie poddano koszty bezpośrednie wynikające z:

- ceny produktów leczniczych zawierających bosutynibu, hydroksymocznik;
- monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty działań niepożądanych (tylko dla pacjentów leczonych bosutynibem)
- koszt związany z opieką końca życia;

Model

Bosutynib vs dasatynibu i nilotynibu

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę sumarycznych kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym w odniesieniu do jednego reprezentatywnego pacjenta z CML.

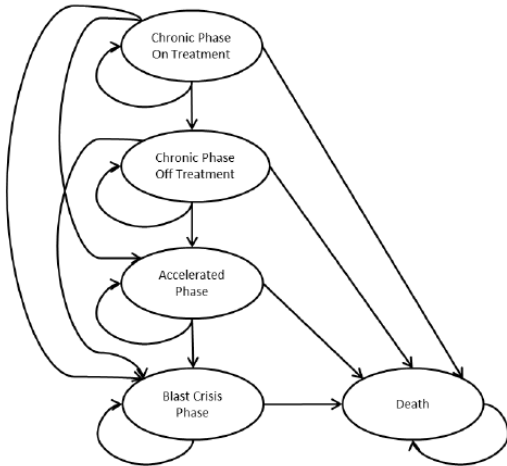
Dodatkowo, w związku z zaistnieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii. Konsekwencją przeprowadzenia analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów było przyjęcie w analizie powyższego ilorazu tego samego efektu dla wszystkich rozważanych terapii (tzn.: odsetka OS i odsetka PFS w każdej z faz choroby: CP, AP i BP). Analizę tą przeprowadzono w horyzoncie 12 miesięcznym wykorzystując model składający się 4 stanów: (faza przewlekła (CP), faza akceleracji (AP), faza blastyczna (BP) oraz zgon (stan pochłaniający)). Do każdego stanu przypisano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Kulpeng 2014, która opisuje wartości użyteczności u pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Bosutynib vs hydroksymocznik

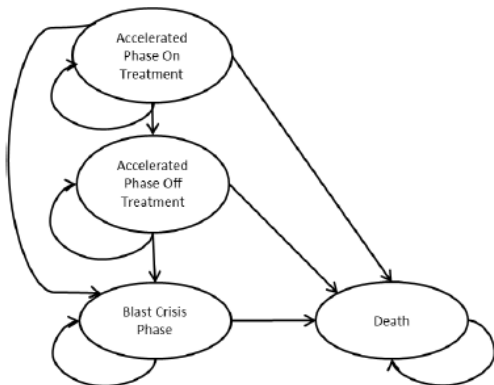
Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa. Dla chorych w fazie przewlekłej model zawiera 5 stanów („Faza przewlekła – leczenie”, „Faza przewlekła – bez leczenia”, „Faza akceleracji”, „Faza blastyczna”, „Śmierć”) w fazie akceleracji 4 stany zdrowia („Faza akceleracji - leczenie”, „Faza akceleracji – bez leczenia”, „Faza blastyczna”, „Śmierć”), w fazie blastycznej 3 stany zdrowia („Faza blastyczna – leczenie”, „Faza blastyczna – bez leczenia”, „Śmierć”). W modelu cykle wynoszą 1 miesiąc. Zastosowane korektę połowy cyklu.

We wszystkich trzech modelach stanem końcowym (pochłaniającym) jest stan „Śmierć”. Do stanu tego mogą przejść chorzy z każdego stanu. Struktura poszczególnych modeli została przedstawiona na Rysunkach 1-3.

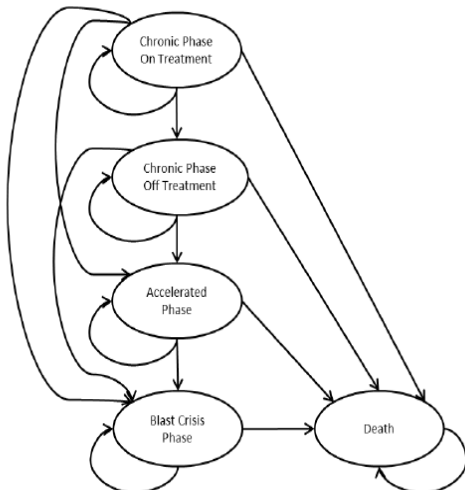
Rysunek 1. Struktura modelu CP.



Rysunek 2. Struktura modelu AP.



Rysunek 3. Struktura modelu BP.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna – CMA dla porównania bosutynibu z nilotynibem i dasatynibem

Wnioskodawca przyjął założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem oraz dasatynibem i nilotynibem na podstawie przeprowadzonego w analizie klinicznej porównania jakościowego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z nilotynibem i dasatynibem. Porównanie przeprowadzono w oparciu o sześć prospektywnych jednoramiennych badań klinicznych (patrz rozdział 4.1.3).

W modelu wykorzystanym do obliczenia ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii, przyjęto analogiczne założenie o braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej bosutynibu, nilotynibu i dasatynibu.

Prawdopodobieństwo braku wystąpienia zgonu po zastosowaniu ww. terapii oszacowano na podstawie uśrednionego 1-rocznego OS, tj. odsetka chorych, którzy przeżyli 1 rok w po leczeniu bosutynibu, nilotynibu i dasatynibu zastosowanym w ramach leczenia II rzutu PBSz. Prawdopodobieństwo pozostania w danej fazie choroby (braku progresji choroby) oszacowano na podstawie uśrednionego 1-rocznego PFS, tj. odsetka chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu po leczeniu bosutynibu, nilotynibu i dasatynibu zastosowanym do leczenia II rzutu PBSz (odejmując od 1-rocznego OS - 1-roczone PFS).

Wyniki skuteczności dla bosutynibu, dasatynibu i nilotynibu w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), odpowiedzi cytogenetycznych (MCyR, CCyR), odpowiedzi hematologicznych (CHR) i odpowiedzi molekularnych (MMR) zostały przedstawione niniejszej analizie w rozdziale 4.2.1 -> Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Patrz uwagi AOTMiT zawarte w rozdziale 2.2. „Kompletność dokumentacji” dotyczące wyboru populacji we wskazaniu nie zaakceptowanym przez EMA.

Skuteczność kliniczna - CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem

Wnioskodawca nie zaimplementował do modelu ekonomicznego skuteczności bosutynibu dla populacji docelowej tzn.: u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (*Unmet Medical Need*), którzy zostali zdefiniowani przez EMA jako *pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze.*

Przeżycie całkowite bosutynibu w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej oparto na badaniu Cortes 2011, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu stosowanego w ramach II i III linii leczenia w populacji ogólnej po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) w dokumencie wydającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Bosulif, podkreśliła, że zarejestrowanie bosutynibu w ramach II linii leczenia jest nieakceptowalne ze względu na brak badań porównujących bosutynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dasatynib i nilotynib). Zaznaczono ponadto, że preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. *Unmet Medical Need*).

W związku z powyższym, model ekonomiczny wnioskodawcy dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem nie został przeprowadzony w odpowiedniej populacji docelowej, zaimplementowano skuteczność kliniczną dla populacji pacjentów ze wskazaniem pozarejestracyjnym, odrzuconym przez EMA w procesie rejestracji leku.

W analizie ekonomicznie przeżycie całkowite dla pacjentów stosujących hydroksymocznik w fazie przewlekłej, ze względu na ograniczenia dwóch badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy (Ibrahim 2011, Kantarjian 2007) ustalono na podstawie danych z raportu NICE TA241 (Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML)). W raporcie NICE TA241 przeżycie całkowite pacjentów w fazie przewlekłej stosujących hydroksymocznik w 3 linii leczenia ustalono na 3,5 roku. W przypadku kolejnych faz choroby, ze względu na brak danych założono, że średni czas przeżycia w modelu AP będzie sumą czasu spędzonego w fazie akceleracji i fazie blastycznej tj.: 16 miesięcy (10 + 6). Natomiast w fazie blastycznej średni czas przeżycia u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem wyniósł 6 mc.

Uwzględnione koszty

W analizach (CUA, CMA) uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- Koszty leków (bosutynib, dasatynib, nilotynib i hydroksymocznik);

- Koszty monitorowania związane z leczeniem (bosutynib, dasatynib, nilotynib). Nie uwzględniono kosztów monitorowania związanych z podaniem hydroksymocznika;
- Koszty związane z opieką końca życia, został uwzględniony tylko w analizie CUA;
- Koszty leczenia działań niepożądanych po leczeniu bosutynibem, został uwzględniony tylko w analizie CUA. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z podaniem hydroksymocznika;

Koszt bosutynibu z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy (patrz rozdział 3.1.2.), natomiast koszt produktów leczniczych zawierających hydroksymocznik oraz dasatynib i nilotynib – na podstawie komunikatu DGL odpowiednio za 2016 rok (styczeń- lipiec) oraz za 2015 rok (styczeń-grudzień).

Zużycie poszczególnych produktów leczniczych szacowano w oparciu o schemat dawkowania opisany w ich ChPL, badaniu Cortes 2011, istniejącym programie lekowym „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)” jak i uzgodnionym programie lekowym.

Koszty monitorowania leczenia oszacowano w oparciu o wycenę procedury NFZ dla aktualnego programu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej – procedura nr 5.08.08.0000020 (diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej). W odniesieniu do kosztów podania leczenia założono, że podanie bosutynibu, nilotynibu i dasatynibu następuje w warunkach ambulatoryjnych oraz leki wydawane są na 1. wizycie ambulatoryjnej raz w miesiącu.

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki końca życia przyjęto tylko w analizie CUA przeprowadzonej dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem. Powyższe kategorie kosztowe zostały ustalone na podstawie AWA Ponatynibu (nr OT.4351.21.2016) i opisów JGP.

Użyteczności stanów zdrowia


Wartości użyteczności stanów zdrowia (faza przewlekła, faza akceleracji, faza blastyczna oraz zgon) wykorzystane do policzenia ceny z art. 13 ust 3 dla porównania bosutynibu z nilotynibem i dasatynibem, ustalono na podstawie publikacji Kulpeng 2014, która przedstawia wartości użyteczności u pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności pochodzące z publikacji Reed 2004 i Reed 2008. Natomiast w przypadku analizy kosztów użyteczności dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem źródłem danych o użyteczności stanów zdrowia była publikacja Whiteley 2016. U pacjentów leczonych hydroksymocznikiem założono użyteczności, które odpowiadają stanowi przed leczeniem bosutynibem.

Tabela poniżej przedstawia kluczowe parametry i ich wartości wraz ze źródłem/ uzasadnieniem przyjęte w modelu wnioskodawcy.

Tabela 25. Podsumowanie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/ uzasadnienie
Charakterystyka populacji		
Wiek pacjenta	54, 50 i 47 lat odpowiednio w modelu CP, AP i BP	Cortes 2011 (dane nieopublikowane)
Dawkowanie [mg/dobę]		
<i>CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem</i>		
Bosutyn b	300-600 mg	Cortes 2011 (dane nieopublikowane)
Bosutyn b – analiza wrażliwości	500 mg	ChPL Bosulif
Hydroksymoczn k	2000 mg	Loveman 2012 + plus założenie wnioskodawcy o masie ciała 80 kg
<i>CMA dla porównania bosutynibu z nilotynibem i dasatynibem</i>		
Bosutyn b	500 mg	Dawka na podstawie CHPL Bosulif, Sprycel, Tasigna, opisu programu lekowego: Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej (ICD-10 C 92.1) oraz przy założeniu, że 85% pacjentów z PBSz znajduje się w fazie przewlekłej, natomiast 15% pacjentów – w fazie akceleracji lub blastycznej
Nilotynib	800 mg	
Dasatynib	106 mg	
Bosutyn b – analiza wrażliwości CMA	515 mg / 400 mg	

Koszty poszczególnych leków PLN/PDD		
Bosutyn b [500 mg] CHB		Dane wnioskodawcy
Bosutyn b – [za 1 mg] CHB		Dane wnioskodawcy
Nilotynib [800 mg]	518,28	Komun kat DGL za 2015 rok (styczeń-grudzień)
Dasatynib [106 mg]	462,06	
Hydroksymoczn k	3,17	Komun kat DGL za lipiec 2016
Koszty podania bosutynibu, nilotynibu, dasatynibu [PLN]		
Miesięczny koszt Roczny koszt	104 (wartość punktowa – 2, cena za punkt – 52 pln) 1 248,00	Rozliczenie podania w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 kwietnia 2016 r.
Koszt monitorowania leczenia [PLN]		
Miesięczny koszt Roczny koszt	234 (wartość punktowa – 54, cena za punkt – 52 pln) 2 808,00	Rozliczenie monitorowania w ramach świadczenia: Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej - załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 kwietnia 2016 r.,
Roczny koszt monitorowania leczenia hydroksymocznikiem	0	Założenie wnioskodawcy
Koszt leczenia u schyłku życia	2 920,92	AWA Ponatynib Nr.:OT.4351.21.2016
Koszt działań niepożądanych [PLN]		
<i>CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem</i>		
Koszty związane z leczenia zdarzeń niepożądanych: Trombocytopenia, Neutropenia, Niedokrwistość, Zaburzenia serca, Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zaburzenia dróg-żółciowych, Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, Badania diagnostyczne, Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, Zaburzenia układu nerwowego Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2858,17; 3470,91; 786,24; 8016,49; 1614,21; 3016,0; 1300,0; 0; 1456; 3120; 3068; 4005,8; 1300,0; 1404,0	AWA ponatyn b Nr.:OT.4351.21.2016 + założenia własne na podstawie grup JGP
Czas terapii / czas przeżycia		
<i>CMA dla porównania bosutynibu z nilotynibem i dasatynibem</i>		
Czas trwania terapii II/III rzutu	12 miesięcy	założenie modelu
Czas trwania terapii II/III rzutu – analiza wrażliwości	22,1/8,3 miesięcy	badanie Gambacorti-Passerini C 2014/ Khoury HJ 2012
<i>CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem</i>		
Czas leczenia hydroksymocznikiem w fazie AP	10 miesięcy	NICE TA251
Czas leczenia hydroksymocznikiem w fazie BP	6 miesięcy	NICE TA251
Czas leczenia bosutynibem w fazie przewlekłej [lat]	2,65	Rozkład log-normalny dopasowany do danych z badania Cortes 2011 (dane niepublikowane)
Przeżycie całkowite pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w fazie przewlekłej [lat]	3,5	NICE TA241
Przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutyn bem w fazie przewlekłej [lat]	10,96	Rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania Cortes 2011 (dane niepublikowane)
Przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutynibem w fazie akceleracji [lat]	4,03	Rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania Cortes 2011 (dane niepublikowane)
Przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutyn bem w fazie blastycznej [lat]	1,77	Rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania Cortes 2011 (dane niepublikowane)
Użyteczność stanów zdrowia		
<i>CMA dla porównania bosutynibu z nilotynibem i dasatynibem</i>		
CP	0,780	Kulpeng 2014
AP	0,514	
BP	0,314	
zgon	0	Reed 2004, Reed 2008
CP – analiza wrażliwości	0,854	
AP – analiza wrażliwości	0,595	
BP – analiza wrażliwości	0,595	
zgon	0	
<i>CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem</i>		
Model dla fazy przewlekłej		Whiteley 2016
CP – leczenie bosutynibem	0,82	
CP – bez leczenia/ leczenie hydroksymocznikiem	0,8	
AP – wszyscy	0,78	
BP - wszyscy	0,66	
Model dla fazy akceleracji		

AP – leczenie bosutynibem	0,79	
AP – bez leczenia/ leczenie hydroksymocznikiem	0,78	
BP – wszyscy	0,66	
Model dla fazy blastycznej		
BP – leczenie bosutynibem	0,79	
BP – bez leczenia/ leczenie hydroksymocznikiem	0,66	
Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia dla bosutynibu		
<i>CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem</i>		
Trombocytopenia Neutropenia Niedokrwistość Zaburzenia serca Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Zaburzenia dróg-żółciowych Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Badania diagnostyczne Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone Zaburzenia układu nerwowego Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Cortes 2011 (wartości dla subpopulacji w fazie przewlekłej w III linii leczenia) - dane niepublikowane
Inne		
Dyskontowanie – analiza minimalizacji kosztów	0%	
Dyskontowanie – analiza kosztów-użyteczności	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTM
Udział pacjentów leczonych TKI drugiej generacji II i III rzutu leczenia PBSz	70% w II rzucie, 30% w III rzucie	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w latach 2011 – 2015 „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)” + opinia 4 ekspertów

Wybrane ograniczenia wnioskodawcy (dla analizy porównującej bosutynib z nilotynibem i dasatynibem, natomiast wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń dla wariantu porównującego bosutynib z hydroksymocznikiem)

- Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę bosutynibu, dasatynibu lub nilotynibu w analizowanej populacji chorych. Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem, dasatynibem i nilotynibem oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale zgodnym z pozycjonowaniem leków w wytycznych klinicznych.
- Głównym ograniczeniem analizy skuteczności bosutynibu we wnioskowanym wskazaniu był brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednie lub pośrednie bosutynibu z wybranymi komparatorami. Z tego powodu możliwe do przeprowadzenia było jedynie porównanie jakościowe.
- Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem, dasatynibem i nilotynibem w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdz. 2) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto bosutynibu, przy której różnica kosztów bosutynibu i dasatynibu wynosi 0.
- W oszacowaniu udziału chorych leczonych TKI drugiej generacji w ramach II i III rzutu oraz czasu trwania terapii wykorzystano opinie 4 ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w kraju w leczeniu PBSz. Określenie parametrów i ich wartości oraz przyjęcie założeń w oparciu o opinie doświadczonych ekspertów klinicznych wskazuje na wysoką wiarygodność danych, szczególnie w przypadku bardzo wąskiej populacji chorych, gdzie wiedza ekspercka stanowi główne źródło informacji.
- W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą

wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy ze względu na brak zidentyfikowanych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem aktywnego leczenia, które mogłyby istotnie obciążać chorego oraz różnicować analizowane terapie (m.in. brak współpłacenia pacjenta za leki stosowane w ramach programu lekowego).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej – CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem

Wnioskodawca nie zaimplementował do modelu ekonomicznego skuteczności klinicznej dla populacji docelowej.

Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR, natomiast wartość ICUR należy interpretować wyłącznie orientacyjnie i z dużą ostrożnością.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 możliwe jest przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji zamiast analizy kosztów użyteczności, między innymi w sytuacji braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono oddzielnie dla trzech modeli CP, AP i BP.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ i NFZ – model CP.

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		6 151,35
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	497 842,00	6 151,35
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	491 690,65	
Efekt [QALY]	6,60	2,53
Efekt inkrementalny [QALY]	4,07	
CUR z RSS [zł/QALY]		932,023
CUR bez RSS [zł/QALY]	196 775,49	932,023
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	120 684,52	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu w miejsce BSC (hydroksymocznika) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla bosutynibu wyniósł 196 775,49 zł/QALY ([redacted] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC 932,023 wyniósł zł/QALY.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ, NFZ – model AP.

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		4 355,96
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	380 644,13	4 355,96
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	376 288,17	
Efekt [QALY]	3,09	1,03

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Efekt inkrementalny [QALY]	2,06	
CUR z RSS [zł/QALY]		4 229,087
CUR bez RSS [zł/QALY]	123 185,81	4 229,087
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	182 868,57	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu w miejsce BSC (hydroksymocznika) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla bosutynibu wyniósł 123 185,81 zł/QALY () zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC wyniósł 4 229,087 zł/QALY.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ, NFZ – model BP.

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		3 562,49
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	139 417,75	3 562,49
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	135 855,26	
Efekt [QALY]	1,23	0,38
Efekt inkrementalny [QALY]	0,85	
CUR z RSS [zł/QALY]		9 374,97
CUR bez RSS [zł/QALY]	113 347,76	9 374,97
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	160 034,18	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu w miejsce BSC (hydroksymocznika) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla bosutynibu wyniósł 113 347,76 zł/QALY () zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC wyniósł 9 374,97 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości bosutynibu nad BSC (hydroksymocznik) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi od PLN do PLN dla opakowania o dawce 100 mg i od PLN do PLN dla opakowania o dawce 500 mg. Szczegółowe wartości cen progowych przedstawiono w Tabeli 29.

Cena zbytu netto dla preparatu Bosulif (bosutynib) w dawce 500 mg i 100 mg przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi odpowiednio .

² 130 002 PLN/QALY

Tabela 29. Cena zbytu netto produktu Bosulif według wnioskodawcy.

Wariant analizy	Opakowanie 100 mg [PLN]	Opakowanie 500 mg [PLN]
CP, z i bez RSS		
AP, z i bez RSS		
BP, z i bez RSS		

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w przypadku wariantu dla fazy akceleracji (AP) i fazy kryzy blastycznej (BP). Natomiast oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w przypadku wariantu dla fazy przewlekłej (CP).

W związku z zachodzeniem okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, przeprowadzono obliczenia własnej ceny zbytu netto produktu leczniczego Bosulif, przy założeniu zrównania kosztów stosowania produktu Bosulif z kosztami stosowania produktu BSC (hydroksymocznik). Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Bosulif, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (terapia hydroksymocznikiem) nie jest możliwa do oszacowania, ponieważ cena preparatu Bosulif musiała być niższa od 0 PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Należy podkreślić że wnioskodawca w żadnym przypadku (CUA, CMA) nie przeprowadził analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016. Wnioskodawca powinien przedstawić jednokierunkową analizę wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów modelu oraz analizę probabilistyczną. Ewentualny brak przeprowadzenia analizy probabilistycznej powinien być uzasadniony i szczegółowo opisany.

CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem

W ramach analizy wrażliwości testowano tylko jeden parametr modelu – dawkowanie zgodne z ChPL. W żadnym z modeli (CP, AP i BP) przyjęcie dawkowania zgodnego z ChPL nie wpływało na zmianę wniosku dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie wskazał populacji docelowej. Patrz komentarz dotyczący populacji w Rozdziale „5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja docelowa definiowana jako pacjenci z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (unmet medical need) częściowo odpowiada punktowi 5. kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego – „Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej dotychczas leczeni nilotynibem lub dasatynibem, nietolerujący nilotynibu lub dasatynibu, lub z niepowodzeniem leczenia nilotyn bem lub dasatynibem”). Patrz komentarz dotyczący populacji w rozdziale „5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy” oraz w rozdziale „8. Uwagi do zapisów programu lekowego”
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W populacji docelowej definiowanej jako pacjenci z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (Unmet Medical Need) porównano się z hydroksymocznikiem. Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił prospektywne jednoramienne badanie I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu (Cortes 2011) oraz dwa retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące zastosowania hydroksymocznika (Ibrahim 2011, Kantarjian 2007). Nie przedstawiono w ramach przeglądu systematycznego danych dotyczących skuteczności klinicznej bosutynibu w populacji docelowej tj.: u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (<i>unmet medical need</i>), którzy zostali zdefiniowani przez EMA jako <i>pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze, tym samym nie uwzględniono skuteczności klinicznej dla populacji docelowej w modelu.</i> Ponadto patrz uwagi dotyczące uwzględnionej skuteczności klinicznej dla bosutynibu w modelu, zawarte w rozdziale „5.3.2.Ocena danych wejściowych do modelu. W przypadku hydroksymocznika nie wykorzystano publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, parametry dotyczące skuteczności klinicznej hydroksymocznika zaczerpnięto z raportu NICE TA241 i TA251.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy (50 lat). Średni wiek pacjentów włączanych do modelu wynosi 54, 50 i 47 lat odpowiednio w modelu CP, AP i BP. W modelu ekonomicznym dla bosutynibu stosowanym u pacjentów z CML ocenianym przez SMC (910/13) i NICE (TA 401, TA299) przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	NIE	Nie przeprowadzono analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wnioskodawca powinien przedstawić jednokierunkową analizę wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów modelu oraz analizę probabilistyczną. Ewentualny brak przeprowadzenia analizy probabilistycznej powinien być uzasadniony i szczegółowo opisany. Przedstawienie przez wnioskodawcę analizy wrażliwości testującej jeden parametr modelu, polegającej na przyjęciu dawkowania zgodnego z ChPL, nie można zakwalifikować jako testowanie kluczowych parametrów modelu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy (złożonej przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień przesłanych do AOTMiT dn. 12.01.2017 r.) jest ocena kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności stosowania bosutinibu w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą, której w modelu odpowiada stosowaniu hydroksymocznika, u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie wskazał populacji docelowej. Można przypuszczać, że populacja docelowa jest zgodna z tą wskazaną w uzupełnieniu do analizy klinicznej tj.: populacja chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, w subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu. Należałoby jednak doprecyzować, że populacja docelowa zgodnie z dokumentem EPAR to pacjenci z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. Unmet Medical Need), którzy zostali zdefiniowani jako pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-żyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej nie został uzasadniony przez Wnioskodawcę.

W opinii analityków Agencji modele CP i AP/BP dobrze odwzorowują progresywny przebieg choroby, uwzględniając przejście choroby ze stanu CP do AP i BP w sytuacji braku efektu leczenia, jednak w przypadku uzyskania odpowiedzi hematologicznej pacjenci ze stanu AP, BP mogą przejść do fazy przewlekłej, co nie zostało uwzględnione w strukturze modelu. Na potwierdzenie można przytoczyć dane z badania Cortes 2011, w którym 55,1% pacjentów w fazie akceleracji i 28,3% pacjentów w fazie blastycznej przeszło do fazy przewlekłej. Modele CP i AP/BP nie są dostosowane do zapisów uzgodnionego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest nie uwzględnienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego: brak skuteczności leczenia po 3 miesiącach stosowania leku (brak remisji hematologicznej, brak remisji cytogenetycznej mniejszej), stan sprawności 3-4 według WHO, brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL >1%, znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy.

Nie uwzględniono przeszczepu komórek krwiotwórczych jako stanu zdrowia mogącego wystąpić u pacjentów po zastosowaniu bosutinibu albo hydroksymocznika. Należy podkreślić że sam przeszczep został umiejscowiony w opisie programu jako jeden z celów leczenia w programie lekowym: „Jeżeli nie zostało to jeszcze zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku” oraz „znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniodawcy” stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego. Przeszczep komórek został uwzględniony jako stan zdrowia w modelu ekonomicznym dla bosutinibu złożonym do NICE, pCODR i SMC.

Modelowanym efektem klinicznym jest przeżycie całkowite u pacjentów leczonych bosutinibem, w przypadku pacjentów leczonych hydroksymocznikiem nie modelowano efektu leczenia. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutinibem zostało ustalone na podstawie indywidualnych danych pacjentów pochodzących z badania Cortes 2011. Wnioskodawca dopasował parametryczny rozkład prawdopodobieństwa do krzywej Kaplana-Meiera obrazującej przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutinibem. Efekt leczenia z badania Cortes 2011 zaobserwowany w ciągu około 24 miesięcy ekstrapolowano w modelu ekonomicznym na okres 50 lat.

Wnioskodawca nie przedstawił informacji czy analogicznie do analiz ekonomicznych składanych w NICE i SMC, u pacjentów w fazie przewlekłej wykorzystano korelację MCyR z przeżyciem całkowitym. W ocenie SMC i NICE istnieją wątpliwości czy korelację pomiędzy MCyR i przeżyciem całkowitym zaobserwowaną w populacji leczonej TKI w ramach drugiej linii (dane na podstawie badania Jabbour 2009), można przełożyć na populację pacjentów która będzie otrzymywać bosutinib w ramach ostatniej linii. Zdaniem NICE czas przeżycia całkowitego pacjentów stosujących bosutinib jako ostatnią linię leczenia będzie krótszy niż w przypadku

pacjentów stosujących bosutynib w ramach II linii leczenia. W związku z czym istnieje duża niepewność w przypadku wykorzystania danych z badania Jabbour 2009 w celu estymowania przeżycia całkowitego pacjentów z CML w fazie przewlekłej leczonych bosutynibem w ramach ostatniej linii.

Na niepewność szacowania przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bosutynibem na podstawie danych z badania Cortes 2011 wpływa fakt, że część pacjentów po zakończeniu leczenia bosutynibem nadal mogła otrzymywać aktywne leczenie (około 45% osób biorących udział w badaniu Cortes 2011 otrzymało "terapię przeciwnowotworową" po zaprzestaniu leczenia bosutynibem, a 13% z tych osób otrzymała hydroksymocznik).

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wszystkie ograniczenia dla analizy klinicznej wymienione w rozdziale „4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”, akapit -> „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” :stanowią też ograniczenia dla analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań analizujących wpływ bosutynibu w porównaniu do komparatorów przyjętych w modelu ekonomicznym na przeżycie całkowite (OS) i jakość życia.

Podstawowym ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest nie zaimplementowanie do modelu skuteczności klinicznej dla populacji docelowej tj.: *populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotynib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze.*

Wnioskodawca nie wskazał precyzyjnie na podstawie jakiej populacji uwzględniono w modelu skuteczność kliniczną bosutynibu, czy była to ogólna populacja opisana w publikacji Cortes 2011 i niezaakceptowana przez EMA tj.: *populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu*, na co wskazywać mogłyby przypisy wnioskodawcy w analizie ekonomicznej. Czy była to populacja uwzględniona w analizie ekonomicznej ocenianej przez NICE, SMC (tj.: *populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w trzeciej linii w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej*).

Skuteczność kliniczną (wyrażoną OS) hydroksymocznika w fazie przewlekłej ustalono na podstawie danych z raportu NICE TA241 (Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML)). W przypadku kolejnych faz choroby, ze względu na brak danych, arbitralnie przyjęto wartości przeżycia całkowitego. Żadna z powyższych wartości nie odpowiadała populacji docelowej. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej charakterystyki populacji stosującej hydroksymocznik w celu ustalenia różnic względem populacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" stosującej bosutynib.

Kolejnym istotnym ograniczeniem modelu jest brak jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Wnioskodawca nie podjął żadnej próby oszacowania niepewności wyników, poprzez testowanie wpływu parametrów dotyczących skuteczności klinicznej, których niepewność oszacowania jest największa, a także pozostałych parametrów mających istotny wpływ na wynik analizy ekonomicznej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

CUA dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej i zewnętrznej zgodnie z „zasadami dobrej praktyki” zamieszczonymi w wytycznych AOTMiT z 2016.

Wnioskodawca w ramach walidacji konwergencji odniósł się pobieżnie do wyników i założeń opisanych w dokumencie NICE (Final appraisal determination - □ Bosutynib for previously treated chronic myeloid leukaemia 2013/ 2016). Wnioskodawca stwierdził, że między modelami przygotowanymi do warunków polskich i UK nie ma istotnych różnic. Natomiast duże różnice w wynikach i wnioskach pomiędzy oszacowaniami polskimi i brytyjskimi mogą wynikać z prawie dwukrotnej różnicy w cenie bosutynibu w momencie przygotowywania tych opracowań ([redacted] vs 859,7 GBP za opakowanie 100 mg).

Nie przeprowadzono walidacji względem analizy ekonomicznej ocenionej przez SMC (SMC 2015).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywotnym horyzoncie czasowym są obciążone dużą niepewnością, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne. W ramach obliczeń własnych testowano wpływ horyzontu czasowego na wynik analiz ekonomicznych, dla horyzontu przyjęto wartości analogicznie do testowanych i opisanych w rekomendacji SMC (model CP – 5 letni horyzont, modele AP, BP – 2 letni horyzont).

Tabela 16. Wyniki z perspektywy MZ i NFZ - model CP.

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]	[redacted]	4 985
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	3,07	2,03
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	1,05
CUR z RSS [zł/QALY]	[redacted]	92 982
ICUR z RSS [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu w miejsce BSC (hydroksymocznika) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla bosutynibu wyniósł [redacted] zł/QALY z RSS natomiast dla BSC wyniósł 2 459 zł/QALY.

Tabela 17. Wyniki z perspektywy MZ, NFZ - model AP.

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]	[redacted]	3 420
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	1,26	0,82

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Efekt inkrementalny [QALY]	0,44	
CUR z RSS [zł/QALY]		4 174
ICUR z RSS [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu w miejsce BSC (hydroksymocznika) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla bosutynibu wyniósł [redacted] zł/QALY z RSS natomiast dla BSC wyniósł 4 174 zł/QALY.

Tabela 18. Wyniki z perspektywy MZ, NFZ - model BP.

Parametr	Bosutynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		3 491
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Efekt [QALY]	0,88	0,38
Efekt inkrementalny [QALY]	0,51	
CUR z RSS [zł/QALY]		9 267
ICUR z RSS [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu w miejsce BSC (hydroksymocznika) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla bosutynibu wyniósł [redacted] zł/QALY z RSS natomiast dla BSC wyniósł 9 267 zł/QALY.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy (złożonej przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień przesłanych do AOTMiT dn. 12.01.2017 r.) jest ocena kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności stosowania bosutynibu w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą, której w modelu odpowiada stosowaniu hydroksymocznika, u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono populacji docelowej to znaczy populacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi". Istnieją wątpliwości co do uwzględnionej populacji w modelu wnioskodawcy, rozbieżności zostały opisane w rozdziale „5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań analizujących wpływ bosutynibu w porównaniu do komparatorów przyjętych w modelu ekonomicznym na przeżycie całkowite (OS) i jakość życia. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił badania zaprojektowanego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (tzn. w populacji docelowej). Dane z badania Cortes 2011 dotyczące subpopulacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" pochodzą z analizy post hoc, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością.

Skuteczność kliniczną hydroksymocznika oszacowano w oparciu o nieopublikowane dane w populacji niezgodnej z docelową z pominięciem wyników przeglądu systematycznego, dodatkowo uzupełniając o liczne założenia własne ze względu na brak danych źródłowych.

W związku z tak dużą niepewnością założeń oraz parametrów dotyczących skuteczności klinicznej, potwierdzoną także w rekomendacjach refundacyjnych innych agencji HTA (NICE, SMC, CADATH) należałoby przeprowadzić probabilistyczną analizę wrażliwości w celu oszacowania niepewności uzyskanych wyników. Wnioskodawca nie przedstawił probabilistycznej analizy wrażliwości ani jednokierunkowej analizy wrażliwości, pomimo, że jest to rekomendowane w wytycznych AOTMiT.

Duża niepewność co do efektu generowanego w modelu, brak szczegółowego opisu parametrów skuteczności klinicznej zaimplementowanych do modelu oraz brak analizy wrażliwości uniemożliwia interpretację wyników uzyskanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet w celu oceny kosztów stosowania bosutynibu (Bosulif) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Mając na uwadze powyższe, AOTMiT w ograniczonym zakresie przedstawiła podstawowe założenia i wyniki analizy wpływu na budżet w szerszym niż zarejestrowanym / zaakceptowanym przez EMA wskazaniu tzn. w populacji po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu – patrz uwagi AOTMiT zawarte w rozdziale 2.2. „Kompletność dokumentacji”.

Wyniki i metodyka analizy wpływu na budżet w szerszym niż zarejestrowanym / zaakceptowanym przez EMA wskazaniu, znajdują się w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy oraz zostały opublikowane na stronie BIP AOTMiT.

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych Bosulif (bosutynibu) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Populacja

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy zmieniają terapię w danym roku na bosutynib.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ustalono, że rocznie 20% [10-35%] pacjentów (z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego) spośród 1300 leczonych (N=260 [130-455]) zmienia terapię z I na II rzut oraz 10% [4-18%] pacjentów spośród 700 leczonych (N=70 [28-126]) zmienia terapię z II na III rzut.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto liczbę 260 (130-455) chorych zmieniających terapię z I na II rzut oraz 70 (28-126) pacjentów zmieniających terapię z II na III rzut.

Według wnioskodawcy roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi 330 pacjentów w 1. i 2. roku analizy zgodnie z założeniami analizy podstawowej.

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano opinie ekspertów, według których zmiana terapii na bosutynib będzie wynikać głównie z odmiennego profilu bezpieczeństwa leku - większość pacjentów, którzy stosują bosutynib zamiast dasatynibu lub nilotynibu to pacjenci ze schorzeniami współistniejącym z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z opinią ekspertów w 1. roku analizy 10% pacjentów zmieniających terapię z I na II rzut i 15% pacjentów zmieniających terapię z II na III rzut rozpocznie leczenie bosutynibem.

Zgodnie z opinią ekspertów w 2. roku analizy 20% pacjentów zmieniających terapię z I na II rzut i 20% pacjentów zmieniających terapię z II na III rzut rozpocznie leczenie bosutynibem.

Oszacowano, że w 1. i 2. roku odpowiednio 26 i 52 pacjentów zmieni terapię na bosutynib w ramach II rzutu leczenia PBSz oraz odpowiednio 11 i 14 pacjentów zmieni terapię na bosutynib w ramach III rzutu leczenia PBSz

Według wnioskodawcy roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji wynosi **37 (17-64) chorych w 1. roku i 66 (32-116) chorych w 2. roku analizy**

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta)

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że obecnie spośród 260 chorych zmieniających terapię z I na II rzut 45% pacjentów leczonych jest dasatynibem i 55% pacjentów leczonych jest nilotynibem, natomiast spośród 70 chorych zmieniających terapię z II na III rzut 50% pacjentów leczonych jest dasatynibem i 50% pacjentów leczonych jest nilotynibem. Założono brak stosowania bosutynibu

W scenariuszu nowym założono, że

- bosutynib w ramach II rzutu leczenia PBSz będzie stosowało 10% pacjentów w 1. roku analizy i 20% pacjentów w 2. roku analizy, przejmując rynek dasatynibu i nilotynibu w równych częściach, tj. udział w rynku bosutynibu, dasatynibu i nilotynibu założono na poziomie odpowiednio 10%, 40% i 50% w 1. roku oraz 20%, 35% i 45% w 2. roku analizy.
- bosutynib w ramach III rzutu leczenia PBSz będzie stosowało 15% pacjentów w 1. roku analizy i 20% pacjentów w 2. roku analizy, przejmując rynek w stosunku 1:2 z dasatynibu i nilotynibu, tj. udział w rynku bosutynibu, dasatynibu i nilotynibu założono na poziomie: odpowiednio 15%, 45% i 40% w 1. roku oraz 20%, 43% i 37% w 2. roku analizy

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- w analizie uwzględniono wyłącznie chorych, którzy zmieniają terapię z I na II rzut oraz z II na III rzut w danym roku analizy; założono stałą liczbę chorych zmieniających terapię w kolejnych latach analizy;
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do programu – stała liczba chorych rozpoczynająca leczenie w kolejnych miesiącach, kumulująca się do liczebności docelowej w 12 mies.;
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się dasatynib i nilotynib (scenariusz istniejący);
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania bosutynibu pacjenci będą leczeni bosutynibem, dasatynibem i nilotynibem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy);
- udział w rynku dasatynibu i nilotynibu oraz przewidywany udział w rynku bosutynibu przyjęto na podstawie opinii ekspertów;
- dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL oraz istniejącego i proponowanego programu lekowego;
- na podstawie konsensusu ekspertów w analizie podstawowej przyjęto, że w ramach II rzutu pacjenci od momentu wejścia do programu będą kontynuowali leczenie w całym analizowanym horyzoncie czasowym, natomiast w ramach III rzutu – przez 12 miesięcy; w ramach analizy wrażliwości testowano wartości na podstawie wyników badania klinicznego, tj. 22,1 mies. w II rzucie i 8,3 mies. w III rzucie leczenia PBSz;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych oraz monitorowania leczenia;
- koszt zakupu preparatu Bosulif oraz instrument dzielenia ryzyka przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy;
- koszt zakupu dasatynibu i nilotynibu przyjęto zgodnie z komunikatem DGL za 2015 rok.

Tabela 31. Opis scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
---------	----------	--------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
1A	udział w rynku bosutynibu	1. rok: 10% (II rzut) i 15% (III rzut) 2. rok: 20% (II rzut) i 20% (III rzut)	konsensus ekspertów	-5%	zał. arbitralne
1B				+5%	zał. arbitralne
2A	dawka dobową bosutynibu	500 mg	ChPL	400 mg	wystąpienie toksyczności
2B	dawka dobową bosutynibu	500 mg	ChPL	516 mg	15,2% pacjentów przyjmuje dawkę 600 mg*
3A	czas trwania terapii	II rzut: > 24 mies. III rzut: 12 mies.	konsensus ekspertów	II rzut: 22,1 mies. III rzut: 8,3 mies.	Gambacorti-Passerini 20149 Khoury 201210

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf [dostęp 01.03.2016 r.].

Tabela 32 Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Scenariusz podstawowy	
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (I rok, II i III rzut) bosutynib	37	
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (II rok, II i III rzut) bosutynib	66	
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (I rok, II i III rzut) dasatynib	136	
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (II rok, II i III rzut) dasatynib	121	
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (I rok, II i III rzut) nilotynib	158	
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (II rok, II i III rzut) nilotynib	143	
Koszt zakupu leków, PLN/PDD (NFZ/ NFZ+pacjent)		
	dasatynib, PDD=106 mg	518,28
	nilotynib, PDD=800 mg	462,06
Koszt podania leków, PLN/miesiąc (NFZ/ NFZ+pacjent)	bosutynib/dasatyn b/nilotynib	104
Koszt monitorowania leczenia, PLN/miesiąc (NFZ/ NFZ+pacjent)	bosutynib/dasatyn b/nilotynib	234

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty zakupu leków (ocenianych w analizie),
- koszt podania leków
- koszty monitorowania leczenia

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w ramach uzgodnionego programu lekowego, w wariancie bez RSS spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 0,3 mln zł w I roku;
- 1,4 mln zł w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w ramach uzgodnionego programu lekowego, w wariancie z RSS spowoduje **spadek kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o:

- [redacted] w I roku;
- [redacted] w II roku.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych Bosulif (bosutynibu) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji bosutynibu (brak kosztów) oraz refundację hydroksymocznika (koszty leku).

W scenariuszu nowym założono refundację bosutynibu (koszty leku, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz brak stosowania hydroksymocznika (brak kosztów).

Pozostałe kluczowe założenia

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto długości terapii bosutynibem na poziomie 12 miesięcy (stosowanie leku w przypadku braku możliwości stosowania innych TKI, co może odpowiadać III linii leczenia).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy stanowią chorzy z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 6 chorych w I i II roku refundacji.

Docelową liczebność populacji dla bosutynibu oszacowana zakładając, że leczonych w II i kolejnych liniach jest aktualnie ok. 1 000 chorych (dane z AW, wersja z kwietnia 2016 r.: w I rzucie leczenia PBS imatynibem leczonych jest ok. 1300 pacjentów rocznie, natomiast po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu w Polsce dasatynibem i nilotynibem leczonych jest ok. 1000 pacjentów rocznie, z czego 700 stanowią pacjenci leczeni w ramach II rzutu i 300 - pacjenci leczeni w ramach III rzutu – na podstawie danych NFZ i opinii ekspertów) z czego ok. 1,25% może być leczonych hydroksymocznikiem (3 na 238 chorych wskazanych przez eksperta klinicznego [redacted]). Założono, że w scenariuszu nowym nastąpi przejście połowy chorych (6 z 12 chorych), którzy mogą być aktualnie leczeni hydroksymocznikiem.

Założenie co do wielkości populacji docelowej dla bosutynibu testowano w ramach analizy wrażliwości, zakładając wielkości populacji docelowej na poziomie 4 i 8 chorych odpowiednio w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Koszty

Koszty związane z zakupem leków dla terapii trwającej 12 miesięcy dla pojedynczego chorego oszacowano na poziomie [redacted] (wariant z RSS), [redacted] (wariant bez RSS) dla bosutynibu oraz 1 156,44 PLN dla hydroksymocznika.

Tabela 33. Zestawienie kosztów jednostkowych

Kategoria	Koszt dzienny, PLN	Koszt roczny, PLN
BOS, z RSS		
BOS, bez RSS		
Koszy podania BOS	3,42	1 248,00
Koszy monitorowania BOS w programie lekowym	7,69	2 808,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych BOS	6,83	2 496,30
CAŁKOWITE KOSZY LECZENIA BOS z RSS		
CAŁKOWITE KOSZY LECZENIA BOS bez RSS		
HYD	3,17	1 156,44
Koszy podania HYD	0	0
Koszy monitorowania HYD	0	0
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych HYD	0	0
CAŁKOWITE KOSZY LECZENIA HYD	3,17	1 156,44

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Scenariusz	I rok	II rok
Analiza podstawowa	6	6
Scenariusz minimalny	8	8
Scenariusz maksymalny	4	4

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza z RSS [PLN]

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	6 938,67	6 938,67
koszt zakupu HYD	6 938,67	6 938,67
Scenariusz nowy		
koszt zakupu BOS		
koszt podania		
koszt monitorowania		
koszt leczenia ZN		
Koszty inkrementalne		

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza bez RSS [PLN]

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	6 938,67	6 938,67
koszt zakupu HYD	6 938,67	6 938,67
Scenariusz nowy	1 200 873,39	1 200 873,39
koszt zakupu BOS		
koszt podania		
koszt monitorowania		

	I rok	II rok
koszt leczenia ZN		
Koszty inkrementalne	1 193 934,72	1 193 934,72

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [] w I roku;
- [] w II roku.

w wariancie bez RSS o:

- 1,2 mln zł w I roku;
- 1,2 mln zł w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca założył, że obecnie (sc. istniejący) 12 pacjentów jest leczonych hydroksymocznikiem: „Założono, że w scenariuszu nowym nastąpi przejście połowy chorych (15% z 12 chorych), którzy mogą być aktualnie leczeni hydroksymocznikiem”. Jednakże w modelu ekonomicznym wnioskodawca uwzględnił jedynie 6 pacjentów stosujących hydroksymocznik w ramach scenariusza aktualnego, zamiast 12 wskazanych w założeniach (wersja papierowa analizy). Wnioskodawca założył przejście przez bosutynib połowy z 12 pacjentów leczonych hydroksymocznikiem (1,25% z 1000 chorych pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu leczonych w Polsce dasatynibem i nilotynbem). Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych hydroksymocznikiem na podstawie praktyki klinicznej jednego eksperta dr Tomasz Sacha (3 na 238 chorych = 1,25%) W celu zwiększenia wiarygodności niniejszego oszacowania należałoby zasięgnąć opinii większej liczby ekspertów. Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca nie wskazał dlaczego wybrano 2-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założono, że w scenariuszu nowym nastąpi przejście połowy chorych (15% z 12 chorych), którzy mogą być aktualnie leczeni hydroksymocznikiem. Wartości podane w nawiasie „(15% z 12 chorych)” – Uzupełnienie AW str. 36 sugerują, że bosutynib przejmie 15% udziałów hydroksymocznika, a nie 50% jak sugeruje opis i przyjęcie liczebności populacji docelowej dla bosutyn b w liczbie 6 pacjentów. W związku z powyższym wartość 15% prawdopodobnie należy uznać za błąd pisarski. Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		„Ocena modelu wnioskodawcy”
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej wnioskodawcy (uzupełnienie AW) za technologie alternatywną dla bosutynibu przyjęto hydroksymocznik
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p>Wnioskodawca <u>złożył stałą liczbę osób leczonych bosutynbem na poziomie 6 pacjentów w I i II roku refundacji.</u> <u>Biorąc pod uwagę dane NFZ dot.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” w latach 2008 – 2016* (*dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – marzec): 1180 w 2008 r.; 2 291 w 2014 r.; 850 w 2016 r., oraz wartości rozliczonych jednostek dla produktów dasatyn b i nilotynib w ramach programu lekowego „Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej” w latach 2012 – 2016* (*dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – marzec): dasatyn b (21,9 mln w 2012 r.; 58,8 mln w 2015 r.; 13,0 mln w 2016 r.); nilotynib (22,9 mln w 2012 r.; 62,0 mln w 2015 r.; 15,3 mln w 2016 r.). <p>należy przewidywać wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia <u>bosutynibem w kolejnych latach refundacji.</u></p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	<p>Populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Produkt leczniczy Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatyn b nie są właściwymi produktami leczniczymi.</p> <p>Natomiast populację docelową w przedłożonym wniosku refundacyjnym (uzgodnionym programie lekowym) określono jako populację po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, która jest szersza niż warunkowe wskazanie rejestracyjne.</p> <p>W związku z tym należy spodziewać się znacznie wyższej sprzedaży wnioskowanego leku, niż założył wnioskodawca w niniejszej analizie.</p> <p>Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag. Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Bosulif.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładającą zmienność liczebności populacji docelowej na poziomie 4 i 8 chorych odpowiednio w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zgodnie z CHPL, produkt leczniczy Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi (ostatnia linia leczenia).

Populacja docelowa, uwzględniona w analizie wnioskodawcy odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany (populacja z ChPL). Jednocześnie populacja ta częściowo odpowiada kryteriom kwalifikacji ujętym w pkt. 5. uzgodnionego programu lekowego, tj.: „świadчениobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej dotychczas leczeni nilotynibem lub dasatynibem, nietolerujący nilotynibu lub dasatynibu, lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub dasatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group)”.

Wnioskodawca założył przejście przez bosutynib połowy (6 z 12) pacjentów leczonych hydroksymocznikiem (12 = 1,25% z 1000 chorych pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu leczonych w Polsce dasatynibem i nilotynibem). Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych hydroksymocznikiem na podstawie praktyki klinicznej jednego eksperta ██████████ (3 na 238 chorych = 1,25%) W celu zwiększenia wiarygodności odnośnie liczby pacjentów leczonych hydroksymocznikiem należałoby zasięgnąć opinii większej liczby ekspertów.

Należy spodziewać się większej (od 6 wskazanych przez wnioskodawcę) liczby populacji docelowej ujętej w analizie wpływu na budżet. Populację docelową w przedłożonym wniosku refundacyjnym (uzgodnionym programie lekowym) określono jako populację po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, która jest szersza niż populacja ujęta w ChPL.

W związku z powyższym należy spodziewać się znacznie wyższej sprzedaży wnioskowanego leku, niż założył wnioskodawca w niniejszej analizie, z uwagi na większą początkową liczbę pacjentów trafiających do programu.

Wnioskodawca założył stałą liczbę osób leczonych bosutynibem na poziomie 6 pacjentów w I i II roku refundacji. Biorąc pod uwagę dane NFZ wskazujące na wzrost liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” w latach 2008 – 2016 oraz wzrost wartości rozliczonych jednostek dla produktów dasatynib i nilotynib w ramach programu lekowego „Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej” w latach 2012 – 2016, należy przewidywać wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia bosutynibem w kolejnych latach refundacji.

Wątpliwości odnośnie liczebności populacji docelowej, budzą także założenia wnioskodawcy przyjęte w scenariuszu nowym. Mianowicie wnioskodawca założył przejście przez bosutynib 50% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem. Hydroksymocznik stanowi rodzaj terapii o charakterze BSC. Przy możliwości stosowania równorzędnie terapii aktywnej i BSC, prawdopodobnie 100% pacjentów przejdzie z terapii BSC (hydroksymocznikiem) na terapię aktywną (bosutynib) w ramach scenariusza nowego. Ponadto według przytoczonej przez wnioskodawcę opinii ██████████ dotyczącej miejsca bosutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej: „żadne z towarzystw naukowych nie rekomenduje hydroksymocznika jako leczenia III rzutu u chorych z niepowodzeniem lub nietolerancją terapii imatynibem i dasatynibem lub imatynibem i nilotynibem gdyż jest to postępowanie paliatywne o znikomej skuteczności”. Tym samym założenie wnioskodawcy odnośnie przejścia przez bosutynib 50% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem jest mało wiarygodne.

Wątpliwość budzi także założenie wnioskodawcy odnośnie braku stosowania hydroksymocznika (brak kosztów) w scenariuszu nowym. Przy założeniu wnioskodawcy dot. przejścia przez bosutynib 50% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem, nie jest do końca wiadome czym będzie leczonych pozostałe 50% pacjentów.

Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w 1. i 2. roku – analiza wrażliwości

Koszty inkrementalne [PLN]		
	I rok	II rok
Analiza z RSS		
Scenariusz minimalny	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████
Analiza bez RSS		

Scenariusz minimalny	795 956,48	795 956,48
Scenariusz maksymalny	1 591 912,96	1 591 912,96

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie minimalnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [] w I i II roku;

w wariancie bez RSS o:

- 795 956 zł w I i II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie maksymalnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [] w I i II roku;

w wariancie bez RSS o:

- 1,6 mln zł w I i II roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywne założenie dot. liczebności populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie analizy. Przyjęto, że w scenariuszu aktualnym 12 pacjentów jest leczonych hydroksymocznikiem. Natomiast w ramach scenariusza nowego założono przejście przez bosutynib 100% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w 2-letnim horyzoncie, tj. 12 osób/rok.

Niniejsze założenie wynika z ograniczeń do analizy wnioskodawcy, opisanych przez analityków AOTMiT w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” i 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”.

Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia i prognozowanie liczebności pacjentów w 2-letnim horyzoncie wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez wnioskodawcę.

W tabelach poniżej przedstawiono alternatywną wartość populacji docelowej oraz wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej wg AOTMiT

Liczba pacjentów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Hydroksymocznik	12	12
Bosutynib	0	0
Scenariusz nowy		
Hydroksymocznik	0	0
Bosutynib	12	12

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT – analiza z RSS [PLN]

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	13 877,33	13 877,33
koszt zakupu HYD	13 877,33	13 877,33
Scenariusz nowy	[]	[]

koszt zakupu BOS		
koszt podania		
koszt monitorowania		
koszt leczenia ZN		
Koszty inkrementalne		

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT – analiza bez RSS [PLN]

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	13 877,33	13 877,33
koszt zakupu HYD	13 877,33	13 877,33
Scenariusz nowy	2 401 746,78	2 401 746,78
koszt zakupu BOS		
koszt podania		
koszt monitorowania		
koszt leczenia ZN		
Koszty inkrementalne	2 387 869,44	2 387 869,44

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- w I i II roku;

w wariancie bez RSS o:

- 2,4 mln zł w I i II roku.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy są chorzy z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- w I roku;
- w II roku.

w wariancie bez RSS o:

- 1,2 mln zł w I roku;
- 1,2 mln zł w II roku.

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywne założenie dot. liczebności populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie analizy. Przyjęto, że w scenariuszu aktualnym 12 pacjentów jest leczonych hydroksymocznikiem. Natomiast w ramach scenariusza nowego założono przejście przez bosutynib 100% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w 2-letnim horyzoncie, tj. 12 osób/rok.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami

leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [redacted] w I i II roku;

w wariancie bez RSS o:

- 2,4 mln zł w I i II roku.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziałach 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” i 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji - paliwizumabu (Synagis, grupa limitowa 1073.0).

Zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), określającym wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w 2015 roku, łączne koszty refundacji paliwizumabu wyniosły 21,6 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 16,2 mln PLN.

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 5,4 mln PLN rocznie.

Tabela 42. roczne koszty refundacji paliwizumabu oraz prognozowane oszczędności. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatu DGL za 2015 rok.

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji za 2015 rok, PLN	Kwota refundacji po redukcji ceny, PLN	Oszczędności, PLN
paliwizumab	25%	21 618 402	16 213 801	5 404 600

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wybór komparatorów jest zgodny ze zdefiniowaną przez Wnioskodawcę populacją docelową i kryteriami włączenia do projektu uzgodnionego programu lekowego, należy jednak podkreślić, że populacja z wniosku refundacyjnego czyli pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML) jest niezgodna z warunkowym wskazaniem rejestracyjnym. **W polskiej praktyce klinicznej, nilotynib i dasatynib stosowane są zamiennie w II i III linii leczenia, zatem biorąc pod uwagę warunkowe wskazanie rejestracyjne dla produktu Bosulif (ostatnia linia leczenia), nie można uznać nilotynibu i dasatynibu za technologie alternatywne dla wnioskowanego leku.**

Pacjenci w II i III linii leczenia, którzy w dalszym ciągu mają możliwość zastosowania dasatynibu lub nilotynibu, stanowią populację off-label.

Tabela 43. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutinibem</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> Przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); Wiek powyżej 18 roku życia; Stan ogólny 0-2 według WHO; Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej lub akceleracji dotychczas leczenia imatynibem: <ol style="list-style-type: none"> u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I, którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem, u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR¹) w 6 miesiącu leczenia imatynibem, u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]*(MR²) po 12 miesiącach leczenia imatynibem, którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą odpowiedź molekularną - BCR-ABL >0,1% [IS]* (MR³), ze stwierdzoną progresją choroby, nietolerujący imatynibu, Świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej dotychczas leczenia nilotynibem lub dasatynibem, nietolerujący nilotynibu lub dasatynibu, lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub dasatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group). Świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutinibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group). <p>W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego i trzeciego rzutu (dasatynib, nilotyn b</p>	<p>Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (ang. Ph+ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia) w fazie przewlekłej (ang. CP, chronic phase), fazie akceleracji (ang. AP, accelerated phase) i fazie przełomu blastycznego (ang. BP, blast phase), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatyn b nie są właściwymi produktami leczniczymi.</p>	<p>Wnioskowany program lekowy dotyczy leczenia bosutinibem dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), <u>po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.</u></p> <p>Co oznacza</p> <p>Natomiast według ChPL wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów u których <u>imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.</u></p> <p>Według dokumentów rejestracyjnych EMA, preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. Unmet Medical Need), którzy zostali zdefiniowani jako pacjenci nieodpowiadający na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatyn b i nilotyn b), z obecnością chorób współistniejących, nietolerancją TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe leczenie i w przypadku których bosutinib byłby stosowany jako ostatnia linia leczenia.</p> <p>W związku z tym jedynie punkt 5. kryteriów kwalifikacji uzgodnionego programu lekowego częściowo odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu (niedostosowanie się do niniejszego zapisu: „i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie sa właściwymi produktami leczniczymi” – patrz pkt. 4.1 ChPL Bosulif), pozostałe punkty należy traktować jako wskazania off-label.</p> <p>Dodatkowo patrz uwagi zawarte w rozdziale „3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii” oraz „2.2. Kompletność dokumentacji”</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.		

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Bosulif (bosutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.12.2016.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów (w tym 2 zaktualizowane) odnoszących się do finansowania bosutynibu. Organizacje NICE 2016, SMC 2015, CADATH 2015, HAS 2014, IQWIG 2013 wydały pozytywną opinię dotyczącą refundowania bosutynibu ze środków publicznych, jednakże NICE oraz SMC pierwotnie wydały decyzję negatywną. Pomimo pozytywnej rekomendacji podkreślano niepewności co do skuteczności klinicznej w porównaniu do przyjętych komparatorów ze względu na brak badań porównawczych

W przypadku AWMSG 2013 oraz NCPE Ireland 2013 proces refundacyjny nie zakończył się wydaniem rekomendacji.

Żadna z agencji HTA nie rekomendowała terapii preparatem Bosulif dla populacji zgodnej z kryteriami kwalifikacji opisanymi we wnioskowanym programie lekowym.

Rekomendacje NICE, SMC, HAS oraz IQWIG wydano dla populacji docelowej zdefiniowanej jako pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” (ang. *unmet medical need*), u których inne inhibitory kinazy tyrozynowej nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla Bosulif (bosutynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2013/2016	Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatynib nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.	<p>W 2013 r. NICE wydało negatywną ocenę dla preparatu Bosulif we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Najbardziej wiarygodna uzyskana kwota ICER za QALY wyniosła 40 000-50 000 £ w fazie przewlekłej choroby (w zależności od przyjętych założeń), oraz 58 000 i 60 000 £ odpowiednio w fazie akceleracji i blastycznej. Kwoty te uznano za nieefektywne kosztowo.</p> <p>Głównym zarzutem Komisji dotyczącym jakości przedstawionych dowodów naukowych był brak randomizowanego badania umożliwiającego porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu i komparatorów. Podkreślono ponadto, że badanie Cortes 2011 nie zostało specjalnie zaprojektowane do oceny populacji, w której bosutynib jest zarejestrowany, a pacjentów odpowiadających populacji docelowej wyodrębniono w ramach analizy post-hoc w czasie procesu rejestracji wnioskowanej technologii.</p> <p>W 2016 r. dokonano ponownej oceny podczas, której wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla Bosulifu stosowanego w CML. Ponowna ocena została przeprowadzona w oparciu o inny tryb oceny leków - Cancer Drugs Fund (CDF)*.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Komisja swoją decyzję uzasadniła efektywnością kosztową stosowania bosutynibu w leczeniu pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi”, dla których stosowanie bosutynibu stanowi ostatnią opcję terapeutyczną. Podkreślono korzyści wynikające z możliwości stosowania bosutynibu u pacjentów, którzy nie odpowiadali lub wykazali nietolerancję na wcześniejsze</p>

		<p>leczenie imatynibem, nilotynibem/dasatynbem. Uznano, że bosutynib w praktyce klinicznej może poprzedzić przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>NICE zaakceptował wybór hydroksymocznika jako technologii alternatywnej bosutynibu.</p> <p>Komisja NICE zwróciła jednak uwagę na znaczne ograniczenia analizy efektywności klinicznej, którą przeprowadzono na podstawie wyników jednoramiennego badania Cortes 2011. Podkreślono również, że zarejestrowane wskazanie spełniała tylko niewielka część pacjentów z badania (52 z 546 osób) pochodząca z analizy post hoc. Jako populację odpowiadającą zarejestrowanemu wskazaniu, wyodrębniono subpopulację pacjentów stosujących bosutynib w ostatniej linii leczenia (pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi”). Zwrócono również uwagę, że jakość dostępnych danych dla komparatorów była ograniczona, a przedmiotem niepewności był również efekt porównania bosutynibu z komparatorem.</p>
SMC 2015	<p>Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatynb nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.</p>	<p>W 2013 roku preparat Bosulif otrzymał negatywną ocenę SMC ze względu na nieprzedstawienie wystarczająco rzetelnej analizy klinicznej i ekonomicznej, a uzasadnienie kosztów stosowania bosutynibu w stosunku do korzyści wynikających z jego stosowania nie była wystarczająca do uzyskania akceptacji SMC.</p> <p>Po przeprowadzeniu powtórnej oceny w 2015, Scottish Medicines Consortium wydało decyzję o dopuszczeniu preparatu Bosulif do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i>.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przy ponownej ocenie i decyzji o pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Bosulif wzięto pod uwagę instrumenty podziału ryzyka, które poprawiły efektywność kosztową bosutynibu. Według SMC, bosutynb stanowiłby jedyną realną opcję leczenia dla osób z nietolerancją lub opornością na pierwszą i drugą linię TKI.</p> <p>Scottish Medicines Consortium powołało się na ocenę przeprowadzoną przez EMA, w której uznano, że preparat Bosulif może być stosowany wyłącznie jako ostatnia linia leczenia u pacjentów posiadających „niezaspokojone potrzeby medyczne” (ang. <i>unmet medical need</i>), u których inne inhibitory kinazy tyrozynowej nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia ze względu na wystąpienie oporności lub ryzyko wystąpienia poważnych skutków ubocznych.</p> <p>Nie udowodniono natomiast skuteczności bosutynibu jako terapii I linii, nie istnieją także odpowiednie dane porównawcze (z nilotynibem i bosutynibem) wymagane do zatwierdzenia stosowania bosutynibu w ramach drugiego rzutu. W związku z powyższym, w dalszej ocenie uwzględniono tylko dane z analizy post hoc dla podgrupy pacjentów w badaniu Cortes 2011, stosujących bosutynb w ostatniej linii leczenia (pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi”).</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo leku badano w porównaniu z hydroksymocznikiem reprezentującym najlepszą opiekę wspomagającą (ang. <i>best supportive care, BSC</i>). Nie przeprowadzono porównania z interferonem alfa z powodu braku dowodów naukowych dotyczących tego porównania. Nie przeprowadzono również porównania z allo-HSCT, ponieważ uznano, że pacjenci kwalifikujący się do zabiegu zostaliby mu poddani przed zastosowaniem bosutynibu.</p>
AWMSG 2013	<p>Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatynb nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.</p>	<p>Produkt został wykluczony z oceny AWMSG z powodu negatywnej oceny NICE http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/849 [data dostępu: 12.12.2016].</p> <p>Komentarz AOTMiT: do dnia przekazania AWA na posiedzenie RP, AWMSG nie dokonało aktualizacji rekomendacji z w związku ze zmianą stanowiska NICE dotyczącego finansowania preparatu Bosulif ze środków publicznych.</p>
NCPE Ireland 2013	<p>Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatynb nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.</p>	<p>Firma nie przedstawiła dokumentacji HTA więc opłacalność tej technologii nie została udowodniona.</p> <p>http://www.ncpe.ie/drugs/bosutinib-bosulif/ [data dostępu: 12.12.2016].</p>
CADTH 2015	<p>Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w</p>	<p>Pan - Canadian Oncology Drug Review program (pCODR) rekomenduje finansowanie bosutynibu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do</p>

	przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatyn b nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.	akceptowalnego poziomu. Rekomendacje oparto na istotnym klinicznie poziomie większej odpowiedzi cytogenetycznej, 1 i 2-letnim przeżyciu wolnym od progresji choroby, wskaźniku przeżycia całkowitego oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa. Zwrócono jednakże uwagę, że brak porównawczych badań oceniających skuteczność bosutinibu (dostępne jest jednoramienne badanie Cortes 2011) uniemożliwia określenie wielkości dodatkowych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania bosutinibu w porównaniu do stosowania innych terapii TKI, a tym samym do określenia efektywności kosztowej bosutinibu. Uzyskany współczynnik efektywności kosztowej jest nie do zaakceptowania przez pCODR. Komisja uznała, że populację docelową bosutinibu będą stanowili pacjenci, dla których wyczerpały się już możliwości leczenia refundowanymi TKI (ostatnia linia leczenia), a także pacjenci z opornością/nietolerancją na dasatynib i nilotinib oraz pacjenci z wcześniejszymi/współistniejącymi chorobami, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia bosutinibem (II linia leczenia).
HAS 2014	Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatyn b nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.	HAS wydał pozytywną opinię odnośnie refundacji bosutinibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatinib, nilotinib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Populację docelową dla bosutinibu zdefiniowano jako pacjentów z niepowodzeniem lub nietolerancją na aktualnie dostępne TKI (imatinib, nilotinib i dasatyn b).
IQWiG 2013	Leczenie dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) i kryzy blastycznej (BP) w przewlekłej białaczce szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, uprzednio leczonych jednym lub więcej inhibitorami, kinazy tyrozynowej i dla których imatinib, nilotinib i dasatyn b nie są uważane za odpowiednie możliwości leczenia.	IQWiG i <i>Gemeinsamen Bundesausschusses</i> wydały pozytywną decyzję dotyczącą refundacji bosutinibu u pacjentów z CML po niepowodzeniu imatinibu, dasatynibu i / lub nilotinibu, dla których dostępne inhibitory kinazy tyrozynowej nie zostały uznane za odpowiednie opcje terapeutyczne. Rekomendacja została wydana na podstawie danych post hoc z badania Cortes 2011 dla 52 pacjentów stosujących bosutinib w ostatniej linii leczenia.

* Pierwsza negatywna rekomendacja NICE z 2013 r. została wydana w oparciu o standardowy tryb oceny leków - Single Technology Appraisal (STA), natomiast druga już pozytywna rekomendacja NICE z 2016 r. została oceniona w oparciu o inny tryb oceny leków - Cancer Drugs Fund (CDF). NICE może rekomendować zastosowanie leku w ramach CDF w sytuacji gdy Komisja NICE stwierdza, że szacunki przedłużenia życia nie są wystarczająco silne, a niepewność w ocenie klinicznej oraz opłacalności stosowania jest zbyt duża, aby rekomendować technologię w rutynowym stosowaniu. Finansowanie technologii na podstawie trybu oceny CDF stanowi wczesną opcję finansowania tymczasowego, stosowanego w celu zapewnienia pacjentom niezbędnego leczenia, jednakże wymagane jest uzupełnianie danych dotyczących skuteczności w ramach NHS lub badań klinicznych, zanim będzie można finansować preparat w ramach rutynowego stosowania.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	100%	<ul style="list-style-type: none"> * Obecność genu Bcr/Abl potwierdzona cytogenetycznie i poprzez analizę PCR * Brak mutacji T315I lub V299L (potwierdzone za pomocą analizy mutacyjnej) * Po \geq 1 inhibitorze kinazy tyrozynowej oraz gdy zastosowanie innego inh bitora kinazy tyrozynowej nie jest odpowiednie * Wymagana uprzednia autoryzacja kasy chorych 	Nie
Bułgaria	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	bd	bd	bd
Cypr	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Brak	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Refundacja po okazaniu oświadczenia lekarskiego od lekarza uprawnionego do przepisania leku.	Nie
Francja	100%	Brak	Tak
Grecja	100%	Brak	Nie
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	100%	Brak	Nie
Irlandia	100%	Lek dostępny jedynie za pośrednictwem systemu "High-Tech", przepisywany przez lekarza na specjalnej receptce.	Nie
Islandia	100%	Brak	Nie
Liechtenstein	100%	Brak	Nie
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	<ul style="list-style-type: none"> * Obecność genu Bcr/Abl potwierdzona cytogenetycznie i poprzez analizę PCR * Brak mutacji T315I lub V299L (potwierdzone za pomocą analizy mutacyjnej) * Po \geq 1 inhibitorze kinazy tyrozynowej oraz gdy zastosowanie innego inh bitora kinazy tyrozynowej nie jest odpowiednie * Wymagana uprzednia autoryzacja kasy chorych 	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak	Nie
Norwegia	62%	Refundacja rozpatrywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjent płaci max. 2185 NOK, gdy koszty przekroczą ten limit poziom refundacji wynosi 100%.	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia	100%	Refundacja na poziomie szpitala.	Nie
Rumunia	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Brak	Nie
Szwecja	100%	Brak	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak	Nie
Włochy	100%	Brak	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bosulif jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 5 krajach występują ograniczenia finansowania preparatu Bosulif. Instrumenty podziału ryzyka stosowane są tylko we Włoszech. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, jednakże do dn. Przekazania AWA na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do Ogólnokrajowego Stowarzyszenie Pomocy Chorym Na Przewlekłą Białaczką Szpikową, jednak decyzją Prezesa nie włączono otrzymanej opinii do AWA.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056841 oraz Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056865 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)” wpłynął do AOTMiT dnia 21.09.2016., pismem znak: PLA.4600.345.2016.9.MB z dnia 20.09.2016, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Przedłożony wniosek wraz z uzgodnionym programem lekowym obejmuje populację pacjentów szerszą niż przedstawioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bosulif. Populacja w ramach uzgodnionego programu lekowego obejmuje pacjentów w II i kolejnych liniach leczenia

EMA nie oceniła relacji korzyści do ryzyka (*risk-benefit balance*) stosowania bosutynibu w populacji pacjentów szerszej niż zarejestrowana, tj. zgodnej z uzgodnionym programem lekowym. Ocena relacji korzyści do ryzyka odnosiła się wyłącznie do warunkowo zarejestrowanej populacji pacjentów tj. pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. *Unmet Medical Need*) czyli pacjenci, u których imatynib, dasatynib i nilotynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Wnioskodawca zarówno w analizach załączonych do wniosku refundacyjnego, jak i w analizach uzupełnionych nie przedstawił dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w populacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi".

Stosowanie bosutynibu u pacjentów w II i III linii leczenia, którzy mieliby nadal możliwość zastosowania innych TKI II generacji (dasatynib, nilotynib), stanowiłoby populację off-label.

Uwagi AOTMiT dotyczące niezgodności wnioskowanego wskazania ze wskazaniem zarejestrowanym przedstawiono w rozdziale oraz szczegółowy opis procesu rejestracji wraz z uwagami EMA przedstawiono w rozdziale 3.1 *Technologia wnioskowana* oraz w rozdziale 3.1.1.2 *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, myeloproliferative neoplasms), których istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.

Roczna zapadalność na CML wynosi około 1/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych CML występuje przed 20. rokiem życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał dasatynib, nilotynib jako technologie alternatywne dla bosutynibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML tj. populacja z uzgodnionego programu lekowego). W polskiej praktyce klinicznej, nilotynib i dasatynib stosowane i refundowane są zamiennie w II i III linii leczenia.

W ramach wskazania refundacyjnego, wnioskodawca wyodrębnił ponadto subpopulację pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu, dla której przedstawiono dodatkowe porównanie z hydroksymocznikiem.

Porównanie bosulifu z dasatynibem/nilotynibem nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnymi dla bosutynibu, który stosowany jest u pacjentów w ostatniej linii leczenia, którzy aktualnie nie mają już możliwości innego niż bosutynib aktywnego leczenia ze względu na stwierdzenie nieskuteczności/nietolerancji/oporności na leczenie dasatynibem i nilotynibem, a także ze względu na występowanie chorób współistniejących.

Jako technologię alternatywną dla bosutynibu stosowanego zgodnie z wskazaniem zarejestrowanym należy uznać hydroksymocznik.

Wybór hydroksymocznika jako technologii alternatywnej dla bosutynibu stosowanego w ramach ostatniej linii leczenia został potwierdzony przez polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz zagraniczne agencje HTA. Według

PALG 2013, hydroksymocznik jest rekomendowany u pacjentów, u których nie zalecane jest stosowanie dostępnych terapii TKI. Hydroksymocznik został również zaakceptowany jako komparator dla bosutynibu stosowanego u pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” w analizach HTA ocenianych przez NICE, SMC, CADTH.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja docelowa we wniosku refundacyjnym została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia do jednoramiennego badania Cortes 2011, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu stosowanego w ramach II i III linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że ww. badanie nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif. Zarówno kryteria włączenia do badania Cortes jak i do uzgodnionego programu lekowego są **szersze niż zaakceptowane przez EMA wskazanie rejestracyjne**, które dotyczy pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. *Unmet Medical Need*). **Wskazanie rejestracyjne bosutynibu ograniczono do stosowania w ramach ostatniej linii leczenia, u pacjentów z nietolerancją/nieskutecznością/opornością na dasatynib i/lub nilotynib**.

Zarejestrowanemu wskazaniu odpowiadało tylko niewielka części pacjentów z badania Cortes 2011 (52 z 546 osób) pochodzących z analizy post hoc. Wyniki ww. analizy post-hoc nie zostały przedstawione Agencji przez wnioskodawcę, jednakże podsumowanie tych wyników odnaleziono w dokumencie EMA 2013 oraz ChPL Bosulif.

Porównanie bosulifu z dasatynibem/nilotynibem nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnym dla bosutynibu, który stosowany jest gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi. W związku z powyższym, w niniejszej AWA odstąpiono od charakterystyki badań dotyczących nilotynibu i dasatynibu, natomiast wyniki odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu i dasatynibu przedstawiono jako dodatkowe informacje tylko dla okresów obserwacji zgodnych z prowadzonym z badaniem Cortes 2011. Pełne dane dotyczące ww. badań klinicznych znajdują się w materiałach wnioskodawcy.

Jako technologię alternatywną dla bosutynibu stosowanego zgodnie z wskazaniem zarejestrowanym należy uznać hydroksymocznik.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem. Ze względu na istotną heterogeniczność populacji docelowych i bardzo niską jakość dowodów dotyczących skuteczności hydroksymocznika stosowanego w leczeniu CML, próba jakościowego porównania skuteczności bosutynibu i hydroksymocznika jest obciążona istotnymi ograniczeniami i może być interpretowana wyłącznie z zachowaniem dużej ostrożności w ramach dyskusji

Dane dotyczące skuteczności klinicznej bosutynibu w populacji pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” pochodzą z dokumentu rejestracyjnego EMA 2013. Ze względu na kluczowy charakter poniższych danych (jedyne aktualnie dostępne dane dotyczące efektywności klinicznej bosutynibu w zarejestrowanej populacji), należy rozpatrywać je jako podstawowe wyniki analizy klinicznej. Wnioskodawca w analizach załączonych do wniosku refundacyjnego nie przedstawił wyników skuteczności bosutynibu dla ww. populacji pacjentów.

Wyniki dla populacji zgodnej ze wskazaniem zarejestrowanym (52 pacjentów) wyodrębniono w ramach analizy post-hoc spośród 546 pacjentów włączonych do badania Cortes 2011. Wśród wyodrębnionych w ten sposób pacjentów 36 znajdowało się w subpopulacji pacjentów z CML w fazie przewlekłej, natomiast 16 pacjentów znajdowało się w zaawansowanych fazach CML (akceleracji i kryzy blastycznej).

Faza przewlekła CML – II linia leczenia (N = 15)

Pacjenci po niepowodzeniu terapii imatynibem, nie przyjmujący żadnego innego TKI drugiej generacji.

Spośród tych 15 pacjentów otrzymujących wcześniej sam imatynib, u których leczenie nie przyniosło oczekiwanego skutku, u 9 stwierdzono odpowiedź na terapię produktem leczniczym Bosulif na poziomie MCyR (większa odpowiedź cytogenetyczna) lub większym, w tym u 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (CMR), u 1 pacjenta większa odpowiedź molekularna (MMR), u 4 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), a u 1 pacjenta — częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR). U pacjentów tych czas trwania MCyR wahał się od 12 do 155 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 24 do ponad 197 tygodni.

Faza przewlekła CML - III linia leczenia (N = 21)

Pacjenci po niepowodzeniu terapii imatynibem i jednej dodatkowej terapii TKI II generacji (dasatynib lub nilotynib)

Spośród 21 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, których poddano terapii produktem leczniczym Bosulif po niepowodzeniu leczenia imatynibem i 1 dodatkowym TKI drugiej generacji, u 9 wystąpiła odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (CMR), u 1 pacjenta — większa odpowiedź molekularna (MMR), u 4 pacjentów — całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), a u 2 pacjentów częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR). U pacjentów tych czas leczenia

przekraczał 24 tygodnie. Co więcej, u 7 innych pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) na terapię produktem leczniczym Bosulif. Spośród 9 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, czas trwania MCyR wahał się od 8 do 204 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 35 do ponad 215 tygodni.

Zaawansowane fazy CML (akceleracji i kryzy blastycznej) – II i III linia leczenia (N = 16)

Pacjenci po niepowodzeniu terapii samym imatynibem lub imatynibem i zastosowaniu jednej lub obu terapii TKI II generacji (dasatynib lub nilotinib).

W ramach analizy post-hoc wydzielono również subpopulację 16 pacjentów z chorobą w zaawansowanej fazie (5 pacjentów z CML w fazie akceleracji i 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego), u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotinibem), i w przypadku których ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia.

U 4 z 5 pacjentów z tej grupy z chorobą w fazie akceleracji uzyskano czas leczenia od 46 do 114 tygodni, z odpowiedziami na leczenie obejmującymi CMR (1 pacjent), CCyR (2 pacjentów) oraz większą odpowiedź hematologiczną (MaHR) u 1 pacjenta, przy czym 1 pacjent nadal był poddawany leczeniu.

Trzech spośród 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego poddawano leczeniu przez ponad 24 tygodnie, uzyskując 2 odpowiedzi CCyR oraz 1 pacjenta z MaHR. Czas leczenia wahał się od 46 do 118 tygodni, przy czym jeden pacjent nadal był poddawany leczeniu.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika u chorych z CML.

U grupie pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" wyodrębnionymi w ramach analizy post-hoc z badania Cortes 2011 (data odcięcia 28 marca 2011), wszyscy analizowani pacjenci zgłaszali przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast u 69% (36/52) pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane klasy 3/4. U 25% (13/52) odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia. Poważne działania niepożądane obserwowano u 54% (28/52) pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania bosutinibu w ogólnej populacji pacjentów w badaniu Cortes 2011.

Faza przewlekła CML:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 406 chorych przyjmujących bosutinib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutinibem należą:

- biegunka (występowała u 84% pacjentów),
- nudności (występowały u 45% pacjentów),
- wymioty (występowały u 37% pacjentów),
- wysypka (występowała u 34% pacjentów).

Faza akceleracji CML:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 79 chorych przyjmujących bosutinib (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutinibem należą:

- biegunka (występowała u 84% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 53% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 46% pacjentów),
- nudności (występowały u 46% pacjentów).

Faza kryzy blastycznej CML:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 64 chorych przyjmujących bosutinib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutinibem należą:

- biegunka (występowała u 64% pacjentów),
- nudności (występowały u 50% pacjentów),
- wymioty (występowały u 42% pacjentów).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy (złożonej przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień przesłanych do AOTMiT dn. 12.01.2017 r.) jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania bosutynibu w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą, której w modelu odpowiada stosowaniu hydroksymocznika, u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono populacji docelowej to znaczy populacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi". Istnieją wątpliwości co do uwzględnionej populacji w modelu wnioskodawcy, rozbieżności zostały opisane w rozdziale „5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań analizujących wpływ bosutynibu w porównaniu do komparatorów przyjętych w modelu ekonomicznym na przeżycie całkowite (OS) i jakość życia. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił badania zaprojektowanego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (tzn. w populacji docelowej). Dane z badania Cortes 2011 dotyczące subpopulacji pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" pochodzą z analizy post hoc, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością.

Skuteczność kliniczną hydroksymocznika oszacowano w oparciu o nieopublikowane dane w populacji niezgodnej z docelową z pominięciem wyników przeglądu systematycznego, dodatkowo uzupełniając o liczne założenia własne ze względu na brak danych źródłowych.

W związku z tak dużą niepewnością założeń oraz parametrów dotyczących skuteczności klinicznej, potwierdzoną także w rekomendacjach refundacyjnych innych agencji HTA (NICE, SMC, CADATH) należałoby przeprowadzić probabilistyczną analizę wrażliwości w celu oszacowania niepewności uzyskanych wyników. Wnioskodawca nie przedstawił probabilistycznej analizy wrażliwości ani jednokierunkowej analizy wrażliwości, pomimo, że jest to rekomendowane w wytycznych AOTMiT.

Duża niepewność co do efektu generowanego w modelu, brak szczegółowego opisu parametrów skuteczności klinicznej zaimplementowanych do modelu oraz brak analizy wrażliwości uniemożliwia interpretację wyników uzyskanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy są chorzy z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [] w I roku;
- [] w II roku.

w wariancie bez RSS o:

- 1,2 mln zł w I roku;
- 1,2 mln zł w II roku.

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywne założenie dot. liczebności populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie analizy. Przyjęto, że w scenariuszu aktualnym 12 pacjentów jest leczonych hydroksymocznikiem. Natomiast w ramach scenariusza nowego założono przejęcie przez bosutynib 100% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w 2-letnim horyzoncie, tj. 12 osób/rok.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariantcie z RSS o:

- [redacted] w I i II roku;

w wariantcie bez RSS o:

- 2,4 mln zł w I i II roku.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziałach 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” i 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach uwag do programu lekowego przedstawiono rozbieżności pomiędzy kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego a wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Bosulif.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji (w tym 2 zaktualizowane) odnoszących się do finansowania bosutynibu. Organizacje NICE 2016, SMC 2015, CADTH 2015, HAS 2014, IQWiG 2013 wydały pozytywną opinię dotyczącą refundowania bosutynibu ze środków publicznych, jednakże NICE oraz SMC pierwotnie wydały decyzję negatywną. Pomimo pozytywnej rekomendacji podkreślano niepewności co do skuteczności klinicznej w porównaniu do przyjętych komparatorów, ze względu na brak badań porównawczych

W przypadku AWMSG 2013 oraz NICE Irlandia 2013 proces refundacyjny nie zakończył się wydaniem rekomendacji.

Żadna z agencji HTA nie rekomendowała terapii preparatem Bosulif dla populacji zgodnej z kryteriami kwalifikacji opisanymi we wnioskowanym programie lekowym.

Rekomendacje NICE, SMC, HAS oraz IQWiG wydano dla populacji docelowej zdefiniowanej jako pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” (ang. *unmet medical need*), u których inne inhibitory kinazy tyrozynowej nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia.

Uwagi dodatkowe

Należy podkreślić, że preparat Bosulif został tylko warunkowo dopuszczony do obrotu. Firma Pfizer zobowiązała się do przedstawienia do 30.09.2018 ostatecznego raportu z badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w populacji odpowiadającej zarejestrowanemu wskazaniu, gdyż aktualnie dostępne badanie (Cortes 2011) nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektów stosowania bosutynibu w ramach ostatniej linii leczenia u pacjentów z CML.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Cortes 2011	Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. <i>Blood</i> . 2011 Oct 27;118(17):4567-76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594. Epub 2011 Aug 24.
Khoury 2012	Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritsky A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. <i>Blood</i> . 2012 Apr 12;119(15):3403-12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120. Epub 2012 Feb 27.
Kantarjian 2014	Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Porkka K, Martinelli G, Durrant S, Leip E, Kelly V, Turnbull K, Besson N, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>Blood</i> . 2014 Feb 27;123(9):1309-18
Gambacorti-Passerini 2014	Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, Durrant S, Kantarjian HM, Khoury HJ, Zaritsky A, Shen ZX, Jin J, Vellenga E, Pasquini R, Mathews V, Cervantes F, Besson N, Turnbull K, Leip E, Kelly V, Cortes JE. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. <i>Am J Hematol</i> . 2014 Jul;89(7):732-42.
Gambacorti-Passerini 2015	Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, Matczak E, Bardy-Bouxin N, Shapiro M, Turnbull K, Leip E, Cortes JE. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>Am J Hematol</i> . 2015 Sep;90(9):755-68.
Trask 2012	Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. <i>Leuk Res</i> . 2012 Apr;36(4):438-42.
Ferdinand 2012	Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumur I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. <i>J Blood Med</i> . 2012;3:51-76.
NIHR 2013	National Institute for Health Research. Hoyle M, Snowsill T, Haasova M, Cooper C, Rudin C. Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukemia: a single technology appraisal. <i>Health Technol Assess (Auckl)</i> . 2013;17(12):1-107.
Ibrahim 2011	Ibrahim AR, Clark RE, Holyoake TL, Byrne J, Shepherd P, Apperley JF, Milojkovic D, Szydlo R, Goldman J, Marin D. Second-generation tyrosine kinase inhibitors improve the survival of patients with chronic myeloid leukemia in whom imatinib therapy has failed. <i>Haematologica</i> . 2011 Dec;96(12):1779-82.
Kantarjian 2007	Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Giles F, Cortes J. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. <i>Cancer</i> . 2007 Apr 15;109(8):1556-60.
Douxflis 2016	Douxflis J, Haguët H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> . 2016 Feb 4. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5932
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
PALG 2013	Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. <i>Acta Haematologica Polonica</i>
PTOK 2013	Lewandowski K. (2013) Wytoczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Przewlekła białaczka szpikowa. VM Media Sp z o.o. VM group sp. k.
ESMO 2012	Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, Group on behalf of the EGW. (2012) Wytoczne ESMO. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 23(suppl 7):vii72–vii77.
AHS 2015	Wytoczne AHS. Management of Chronic Myeloid Leukemia.
NCCN 2015	O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, Curtin P, DeAngelo DJ, Deininger M, Devine S, Fathi AT, Gotlib J, Jagasia M, Kropf P, Moore JO, et al. (2014) Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 12(11):1590–1610.
ELN 2013	Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim D-W, Larson RA, et al. (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. <i>Blood</i> 122(6):872–884.
ELN 2015	Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. <i>Ann Hematol</i> (2015) 94(Suppl 2):S141–S147.
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2016.

NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination – bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia, June 2016.
	National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination – Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia, October 2016.
	National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination – Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia, October 2016.
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence, Pre-meeting briefing – [Chronic myeloid leukaemia: bosutinib], May 2013.
	National Institute for Health and Care Excellence Page, Final appraisal determination – Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia, August 2013.
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Final Recommendation for Bosutinib (Bosulif) for Chronic Myeloid Leukemia, April 2015.
HAS 2014	Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee Opinion, February 2014.
IQWiG 2013	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bosutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V.
	Gemeinsamen Bundesausschusses. Beschluss. Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib. Nov 2013.
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, Bosutinib 100mg, 500mg film-coated tablets (Bosulif®) SMC No. (910/13)
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. Re-submission. Bosutinib 100mg, 500mg film-coated tablets (Bosulif®) SMC No. (910/13). Scottish Medicines Consortium (SMC). January 2015.
Pozostałe publikacje	
ChPL Bosulif	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosulif
EMA 2013	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – Bosulif, EMA/70979/2013. Procedure No. EMEA/H/C/002373, January 2013.
Szczeklik 2011	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna, 2011

14. Załączniki

- Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutinibem (ICD-10 C92.1)”.
- Zał. 2. Strategia wyszukiwania.
- Zał. 3. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Zał. 4. Analiza efektywności klinicznej dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Zał. 5. Analiza ekonomiczna dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Zał. 6. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Zał. 7. Analiza racjonalizacyjna dla leku Bosulif stosowanego w przewlekłej białaczce limfoblastycznej, [REDACTED], Warszawa, kwiecień 2016.
- Zał. 8. Uzupełnienie do raportu HTA dla Bosulif zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.885.(6).2016.MR.