



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Program leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej -  
nilotynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do  
kodu ICD-10: C91.0**

Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego  
realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**AOTM-DS-431-32/2013**

Data ukończenia: 31 grudzień 2013 r.

## Spis treści

<b>1.</b>	<b>Spis treści .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Podstawowe informacje o wniosku .....</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
1.1.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji .....	6
1.2.	Problem zdrowotny .....	8
1.3.	Oceniana technologia medyczna .....	15
4.1.1.	Charakterystyka .....	15
4.1.2.	Rekomendacje kliniczne .....	17
4.1.3.	Rekomendacje finansowe .....	17
4.1.4.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych .....	18
1.3.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce .....	19
4.1.5.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu .....	21
4.1.6.	Wybór komparatora .....	21
<b>5.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej i praktycznej .....</b>	<b>29</b>
5.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	29
5.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	30
5.1.3.	Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające .....	46
<b>6.</b>	<b>Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>62</b>

## 1. Wykaz skrótów

<b>6-MP</b>	merkaptopuryna
<b>ACS</b>	American Cancer Society
<b>AIAT</b>	(ang. <i>alanine aminotransferase</i> ) - aminotransferaza alaninowa
<b>ALL</b>	(ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> ) - ostra białaczka limfoblastyczna
<b>ALL Ph+</b>	(ang. <i>acute lymphoblastic leukemia Philadelphia chromosome positive</i> ) - ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia
<b>allo-SCT</b>	(ang. <i>allogenic stem cell transplantation</i> ) - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
<b>AML</b>	(ang. <i>acute myeloblastic leukemia</i> ) - ostra białaczka mieloblastyczna
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ARA-C</b>	cytarabina
<b>AspAT</b>	(ang. <i>aspartate aminotransferase</i> ) - aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>B-ALL</b>	(ang. <i>acute B lymphoblastic leukemia</i> ) - ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa
<b>BCR-ABL</b>	gen fuzyjny BCR-ABL
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CLL</b>	(ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> ) - przewlekła białaczka limfocytowa
<b>CML</b>	(ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> ) - przewlekła białaczka szpikowa
<b>CML-AP</b>	(ang. <i>chronic myeloid leukemia - accelerated phase</i> ) - przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji
<b>CML-BC</b>	(ang. <i>chronic myeloid leukemia - blast crisis</i> ) - przewlekła białaczka szpikowa w przełomie blastycznym
<b>CML-CP</b>	(ang. <i>chronic myeloid leukemia - chronic phase</i> ) - przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej
<b>COG</b>	Children's Oncology Group
<b>CPM</b>	cyklofosamid
<b>CR</b>	(ang. <i>complete response</i> ) - odpowiedź całkowita
<b>CyR</b>	(ang. <i>cytogenetic response</i> ) - odpowiedź cytogenetyczna
<b>DEXA</b>	deksametazon
<b>DNR</b>	daunorubicyna
<b>EEG</b>	elektroencefalogram
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FGFR1</b>	(ang. <i>fibroblast growth factor receptor 1</i> ) - receptor 1 czynnika wzrostu fibroblastów
<b>heavily pretreated</b>	poprzednie intensywne leczenie
<b>HI</b>	(ang. <i>haematologic improvement</i> ) – poprawa hematologiczna
<b>hiper-CVAD</b>	schemat chemioterapii składający się z frakcjonowanego cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu
<b>HRG</b>	(ang. <i>high risk group</i> ) - grupa średniego ryzyka
<b>HR</b>	(ang. <i>haematologic response</i> ) - odpowiedź hematologiczna
<b>HSCT</b>	(ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i> ) przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych)
<b>HTLV1+</b>	(ang. <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus</i> ) - wirus ludzkiej białaczki z komórek T
<b>KT</b>	tomografia komputerowa
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzki
<b>L-ASP</b>	L-asparaginaza
<b>LRG</b>	(ang. <i>low risk group</i> ) - grupa niskiego ryzyka
<b>MALT</b>	(ang. <i>mucosa-associated lymphatic tissue</i> ) - tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową
<b>MESNA</b>	2-merkaptoetanosulfonian sodu
<b>MRD</b>	(ang. <i>minimal residual disease</i> ) - minimalna choroba resztkowa
<b>MMR</b>	(ang. <i>minimal molecular response</i> ) - minimalna odpowiedź molekularna
<b>MR</b>	(ang. <i>molecular response</i> ) - odpowiedź molekularna
<b>MRG</b>	(ang. <i>middle risk group</i> ) - grupa średniego ryzyka
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MT</b>	(ang. <i>maintaining treatment</i> ) - leczenie podtrzymujące
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NK</b>	(ang. <i>natural killer</i> ) - limfocyt naturalnie zabijający
<b>op.</b>	opakowanie
<b>OS</b>	(ang. <i>overall survival</i> ) - przeżycie całkowite
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBCRN</b>	Pan Birmingham Cancer Research Network
<b>PDGFRA</b>	(ang. <i>platelet-derived growth factor receptor A</i> ) - receptor A płytkopochodnego czynnika wzrostu
<b>PDGFRB</b>	(ang. <i>platelet-derived growth factor receptor B</i> ) - receptor B płytkopochodnego czynnika wzrostu
<b>PFS</b>	(ang. <i>progression free survival</i> ) - przeżycie wolne od progresji
<b>Ph+</b>	obecność chromosomu Filadelfia

<b>POG</b>	Pediatric Oncology Group
<b>PRED</b>	prednizon
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>RCT</b>	(ang. <i>randomized controlled trial</i> ) - badanie kontrolowane z randomizacją
<b>reakcja PAS</b>	(ang. <i>periodic acid-Schiff</i> ) - reakcja wykrywająca w preparatach histochemicznych: monosacharydy, polisacharydy i mukopolisacharydy
<b>RF</b>	(ang. <i>risk factor</i> ) - indeks ryzyka
<b>RK/RP</b>	Rada Konsultacyjna / Rada Przejrzystości
<b>RTG</b>	rentgenografia
<b>T-ALL</b>	(ang. <i>acute T lymphoblastic leukemia</i> ) - ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>Ustawa</b>	Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)
<b>VCR</b>	winkrystyna
<b>VDS</b>	windezyna
<b>WHO</b>	World Health Organization

## 2. Podstawowe informacje o wniosku

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

---

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

**nilotynib w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0**

Zakres finansowanych świadczeń:

**chemioterapia niestandardowa**

---

**Wnioskodawca (pierwotny):**

nie dotyczy

---

**Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego zawierającego w swoim składzie substancję czynną nilotynib:**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

---

### 3. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: nilotynib we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 2 października 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancji czynnej nilotynib we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z katalogu chemioterapii niestandardowej nilotynibu oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie hematologii zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie nilotynibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach.

#### 1.1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „Podanie nilotynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna)” nie było wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

Wydane do tej pory stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące ocenianej technologii zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące nilotynibu**

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK/RP	Rekomendacja / Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Zlecenie dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib), kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłej białaczki szpikowej</b></p>		
<p>Stanowisko RP nr 76/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 62/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tasigna (nilotynib) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia, w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ocenie Rady nilotynib wykazuje się dużą skutecznością w leczeniu w pierwszej linii dorosłych pacjentów z przewlekłą CML z obecnością chromosomu Philadelphia.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) kapsułka twarda 150 mg, kod EAN5909990833573 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)".</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) kapsułka twarda 150 mg, kod EAN 5909990833573 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)". Zgodnie z dostępnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych, nilotynib, substancja czynna produktu leczniczego Tasigna stosowana w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest istotnie skuteczniejszą terapią w porównaniu do imatynibu w zakresie większej odpowiedzi molekularnej, całkowitej odpowiedzi molekularnej, większej odpowiedzi cytogenetycznej, całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej oraz w zapobieganiu progresji do faz zaawansowanej choroby.</p>

## 1.2. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

#### ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna

##### C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - OUN, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawiają się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

Ostre białaczki limfoblastyczne określane są jako nowotwory z prekursorowych komórek limfoidalnych. W tej klasyfikacji, której podstawą jest wyróżnianie podtypów nowotworów o zdefiniowanym ryzyku genetycznym, ALL są białaczkową postacią chłoniaka limfoblastycznego a nazwy białaczka używa się wówczas, jeżeli w szpiku stwierdza się powyżej 20% nacieku limfoblastami.

### Epidemiologia

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i stanowi około 28–30% wszystkich nowotworów u dzieci i około 1% chorób nowotworowych u dorosłych. Najwyższa



częstość występuje u dzieci w wieku 2–5 lat (6,2/100 tys. dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 tys./rok) i 10–14 lat (1,6/100 tys./rok). Wśród nastolatków ALL obejmuje około 6% wszystkich nowotworów tego wieku. U dorosłych, powyżej 30 r.ż. obserwuje się wzrost liczby zachorowań wraz z wiekiem, z częstością zachorowań od 0,4/100 tys./rok u osób w wieku 30–40 lat do 2,4/100 tys./rok u osób powyżej 75 lat. U dorosłych średnia zachorowalność na ALL wynosi, wg różnych źródeł, 1–1,5/100 tysięcy osób/rok, co stanowi około 1,1–1,2% wszystkich nowotworów. ALL obejmuje około 85% ostrych białaczek u dzieci i około 20% ostrych białaczek u dorosłych. Liczba nowych zachorowań w populacji polskiej wynosi około 400 rocznie, w tym w wieku poniżej 18 r.ż. około 250 rocznie. Dwie trzecie pacjentów z ALL to dzieci. Białaczki u dzieci stanowią około 8% ogółu wszystkich białaczek w każdym wieku.

W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 tys. w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 tys. u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 tys. (24 przypadki) oraz 0,4/100 tys. (17 przypadków).

Zdaniem KW Prof. dra hab. n. med. T. Robaka „zachorowalność na ALL wynosi 0,5-1,5/100 tys./rok w dorosłej populacji, u ok. 30% występuje chromosom Ph, co powoduje konieczność leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej”.

Zdaniem KW Prof. dra hab. Kazimierza Kuliczewskiego jest to około 50 osób w Polsce.

**Tabela 2. Częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej i innych białaczek u dzieci i u dorosłych**

	<b>Dzieci</b>	<b>Dorośli</b>
<b>Częstość występowania białaczek</b>	24 / milion dzieci / rok	50 / milion / rok
<b>Białaczki jako odsetek wszystkich nowotworów</b>	30%	8%
<b>Ostre : przewlekłe białaczki</b>	95 : 5	50 : 50
<b>Stosunek częstości ALL : AML</b>	80 : 15	10 : 40
<b>Stosunek częstości CLL : CML</b>	0 : 5	35 : 15

### **Etiologia i patogeneza**

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Za najbardziej prawdopodobne czynniki sprzyjające wzrostowi zachorowalności na te zaburzenia uważa się obecnie anomalia genetyczne, towarzyszące białaczkom i mające charakter wrodzony. U około 45% przypadków białaczki występują, bowiem w skojarzeniu z dziedzicznymi anomaliami. Ponadto na rozwój

tej choroby może mieć wpływ schorzenie hemopoezy, występujące często u dzieci, mianowicie agranulocytoza dziecięca wrodzona określana zamiennie zespołem Kostmanna. Również benzen, leki alkilujące i promieniowanie jonizujące mają swój znaczny wkład w powstanie tego rodzaju nieprawidłowości. Innymi czynnikami warunkującymi wzrost zachorowalności na białaczkę są wysoka waga urodzeniowa dziecka, czy wcześniejsze incydenty poronienia u matki wykazane w wywiadzie lekarskim a także hormonalne i immunologiczne mechanizmy wewnątrzustrojowe

## Klasyfikacja

**Tabela 3. Klasyfikacja białaczek wywodzących się z limfopoezy według WHO**

<b>Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych</b>	białaczka/ chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorów komórek B, inaczej nieokreślona/y, białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi,
<b>Nowotwór z prekursorowych komórek T</b>	chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorowych komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek T),
<b>Nowotwory z dojrzałych komórek B</b>	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B, białaczka prolimfocytowa z komórek B, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (± z kosmkowych limfocytów), białaczka włochatokomórkowa, chłoniak limfoplazmocytoidalny, choroby łańcuchów ciężkich, szpiczak plazmocytowy, odosobniony plazmocytoza kości, plazmocytoza pozakostny, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B, chłoniak grudkowy, pierwotny skórny chłoniak centrum grudki, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony, chłoniak rozlany z dużych komórek B, bogaty w komórki T i histiocyty, pierwotny chłoniak rozlany ośrodkowego układu nerwowego, pierwotny skórny chłoniak rozlany typu nożnego, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarnikowatość chłoniakowata pierwotny śródpiersiowy (grasiczy) chłoniak z dużych komórek B, wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, ALK-dodatni chłoniak z dużych komórek B, chłoniak plazmoblastyczny, chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloośrodkowej, chorobie Castlemana skojarzonej z HHV8,

	<p>pierwotny chłoniak wysiękowy,  chłoniak Burkitta,  chłoniak B–komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta,  chłoniak B–komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem Hodgkina,</p>
<p><b>Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*</b></p>	<p>białaczka prolimfocytowa z komórek T,  białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości,  agresywna białaczka z komórek NK,  uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV–dodatnich komórek T,  chłoniak podobny do Hydroa vacciniforme,  chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+),  pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy,  chłoniak z komórek T, typ jelitowy,  chłoniak wątrobowo–śledzionowy z komórek T z receptorem gamma–delta,  chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej,  ziarniniak grzybiasty,  zespół Sezary’ego,  pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T CD30+,  pierwotny chłoniak skóry z komórek T z receptorem gamma–delta,  chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowej charakterystyki,  chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T,  chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T, ALK–dodatnich,</p>
<p><b>Chłoniak Hodgkina</b></p>	<p>węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany  klasyczny chłoniak ziarniczny:  ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2)  bogaty w limfocyty  mieszanokomórkowy  zubożony w limfocyty</p>

\*Nowotwory z komórek B i T/NK są zgrupowane stosownie do dominującego obrazu klinicznego (przeważnie rozsiany//białaczkowy, przeważnie węzłowy, pierwotnie pozawęzłowy);

Objaśnienia skrótów w wykazie skrótów.

### **Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej**

Współczesne metody leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej prowadzące do wyleczenia białaczki były możliwe po wprowadzeniu sprawdzonych wskaźników klinicznych, cytomorfologicznych, cytochemicznych, immunologicznych i cytogenetycznych, za pomocą których chorzy są kwalifikowani do odpowiednich grup ryzyka.

### **Klasyfikacja kliniczna**

W zależności od ilości blastów we krwi obwodowej (komórek niedojrzałych), stopnia powiększenia i nacieczenia wątroby i śledziony obliczany jest tzw. indeks ryzyka - RF (risk factor):

- LRG (low risk group) - grupa niskiego ryzyka;
- MRG (middle risk group) - grupa średniego ryzyka;
- HRG (high risk group) - grupa wysokiego ryzyka.

Dodatkowo rokowanie pogarsza:

- wiek poniżej 2 lat i powyżej 10 lat;
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w pierwszym rzucie choroby;
- zajęcie śródpiersia lub inne pozaszpikowe umiejscowienie choroby.

### **Klasyfikacja cytomorfologiczna**

Klasyfikacja ta dzieli limfoblasty w zależności od ich wyglądu na 3 grupy:

- Limfoblasty L1 - typ dziecięcy- limfoblasty małe - choroba o lepszym rokowaniu;
- Limfoblasty L2 - typ dorosłych - limfoblasty średnie;
- Limfoblasty L3 - typ Burkitta- limfoblasty duże - choroba o bardzo złym rokowaniu.

### **Wskaźniki cytochemiczne**

Badając różnice w budowie poszczególnych komórek wykonuje się badania cytoenzymatyczne takie jak reakcja PAS czy oznaczenie aktywności kwaśnej fosfatazy.

Dodatnia reakcja PAS w komórkach blastycznych jest charakterystyczna dla ostrej białaczki o dobrym rokowaniu, natomiast dodatnia aktywność kwaśnej fosfatazy przemawia za ostrą białaczką o gorszym rokowaniu.

### **Klasyfikacja immunologiczna**

Po wykonaniu badań z użyciem przeciwciał monoklonalnych ostre białaczki limfoblastyczne dzieli się na:

- Nie T, nie B;
- ALL-B;
- ALL-T.

### **Wskaźniki cytogenetyczne**

Ocena kariotypu należy do podstawowych badań pomocnych w klasyfikacji i leczeniu białaczki. Największą szansę na uzyskanie trwałej remisji mają chorzy z prawidłowym kariotypem i hiperdiploidią (zwiększeniem liczby chromosomów) powyżej 50.

Gorzej rokują obecność takich translokacji jak:

- t(9;22) - chromosom Philadelphia;
- t(4;11);
- t(1;19);
- t(8;14);
- t(11;14).

### **Obraz kliniczny**

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku;
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia;

- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bladość, pocenie się;
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki;
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zaciemnienie płuc w RTG;
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC;
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych;
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

### Diagnostyka

W celu określenia wyjściowego stanu pacjenta oraz pozaszpikowych objawów choroby w każdym przypadku konieczne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- dokładny wywiad;
- badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub podejrzanych węzłów chłonnych, wielkość wątroby, śledziony i jąder;
- punkcja lędźwiowa przed rozpoczęciem terapii cytoredukującej;
- zdjęcia klatki piersiowej (RTG) w dwóch rzutach: przednio-tylnym i bocznym. Należy ocenić maksymalną średnicę śródpiersia na wysokości piątego kręgu piersiowego;
- rezonans magnetyczny (MR) lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (KT) - konieczne w przypadku, gdy wyniki są niejasne;
- prześwietlenie lewej ręki - rzut grzbietowo-dłoniowy;
- prześwietlenie lędźwiowego kręgosłupa - boczne;
- badania ultrasonograficzne (USG) szyi, śródpiersia, brzucha (i jąder, jeśli będzie to konieczne);
- tomografia magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) czaszki - jeśli badania nie można wykonać, wskazana jest KT czaszki;
- EKG i echokardiografia;
- badanie neurologiczne i EEG;
- oftalmoskopia.

W zależności od indywidualnych wskazań może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań według uznania zespołu leczącego pacjenta.

### Leczenie i cele leczenia

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 4 fazy: indukcji remisji, wczesnej konsolidacji, późnej intensyfikacji remisji, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowania podtrzymującego remisję. Całkowity czas trwania leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest jednakowy dla wszystkich pacjentów leczonych w ten sposób i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się nieco czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnił.

#### **Etapy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej**

- **I etap:** leczenie indukujące, trwające przez 4 tygodnie, gdzie pacjent raz w tygodniu otrzymuje chemioterapię złożoną z leków winkrystyna, antracyklina (dauno-lub dokсорubicyna), L-asparaginaza, prednizon. W tej fazie lekarzom zależy na cofnięciu się choroby do poziomu niewykrywalności.
- **II etap:** leczenie konsolidujące, w którym pacjent na przestrzeni kilku (czasem kilkunastu) tygodni, w równych odstępach czasu otrzymuje dawki leków: cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, metotreksat, 6-merkaptopuryna.
- **III etap:** leczenie reindukujące, które jest powtórzeniem fazy pierwszej. Umożliwia ona dogłębne cofnięcie się choroby oraz przygotowanie pacjenta do przejścia na słabsze dawki.
- **IV etap:** leczenie podtrzymujące, zwykle trwające do 2 lat. Dąży do całkowitego cofnięcia się choroby, oraz zapobiegnięciu nawrotom. W tym przypadku nie jest wymagana hospitalizacja, gdyż dawki leków (6-merkaptopuryna, metotreksat) są znacznie słabsze.
- Przed leczeniem reidukcyjnym dokonuje się punkcji łądźwiowej, która ma sprawdzić, czy chroba nie przedostała się do centralnego układu nerwowego. Jeżeli tak lekarz dodatkowo stosuje się radioterapię.

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich - BFM ALL REZ 2002. Zgodnie z jego zaleceniami pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna); lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana); immunofenotypu wznowy (T-komórkowa, nie-T-komórkowa); kariotypu wznowy (obecność lub brak rearanżacji genów BR-ABL w komórkach nowotworowych).

#### **Przebieg naturalny i rokowanie**

W fazie początkowej mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni.

Występuje zależność rokowania od typu ALL:

1. wywodzące się z linii T – częstość remisji duża, ale obserwuje się wczesne nawroty, jeżeli leczenie nie jest dostatecznie intensywne. Konsekwentne leczenie z użyciem cyklofosfamidu i Ara-C przyczyniło się

do poprawienia rokowania, jednak podtypy pre-T i z dojrzałych komórek T są nadal zaliczane do złe rokujących i stanowią wskazanie do HSCT;

2. wywodzące się z linii B – częstość całkowitej remisji jest duża, ale mimo dobrej odpowiedzi na leczenie mogą występować późne nawroty choroby (nawet po >2 latach);

3. obecność chromosomu Ph wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem co do trwania całkowitej remisji i czasu przeżycia i stanowi wskazanie do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynibem, dasatynibem, nilotynibem) i do wczesnego alo-HSCT;

4. pre-B – przy standardowym leczeniu rokowanie jest złe; kwalifikuje się do wczesnego HSCT.

Źródła:

Gil 2006, Krawczyk-Kuliś 2011

### 1.3. Oceniana technologia medyczna

#### 3.1.1. Charakterystyka

Tabela 4. Opis ocenianej technologii medycznej – nilotynib (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tasigna)

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania</b>	<b>Tasigna</b> Kapsułka twarda kaps. 150 mg, op. 112 kaps. kaps. 150 mg, op. 28 kaps. <b>kaps. 200 mg, op. 112 kaps.</b>
<b>Substancja czynna</b>	Nilotynib
<b>Kod ATC</b>	L01XE08
<b>Mechanizm działania Farmakokinetyka Farmakodynamika</b>	Silnie działający inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/22 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Maksymalne stężenie nilotynibu osiągnęte jest po 3 h od podania doustnego. Po podaniu doustnym lek wchłania się w 30%. Lek wiąże się z białkami osocza <i>in vitro</i> w 98%. Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne: utlenianie i hydroksylację. Nilotynib metabolizowany jest głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8. Ponad 90% dawki usuwane jest w ciągu 7 dni z kałem. $T_{0,5}$ w fazie eliminacji wynosi ok. 17 h.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<b>Novartis Europharm Limited</b> Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania
<b>Data i miejsce wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2012
<b>Wszystkie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z: nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką

<b>zarejestrowane wskazania</b>	szpikową w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia; CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML w przełomie blastycznym.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Preparat w postaci kapsułek przeznaczony jest do stosowania doustnego. Preparatu nie można przyjmować podczas posiłku. Kapsułki należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po nim, połykać w całości popijając wodą. Lekarz określi czas trwania leczenia indywidualnie, w zależności od sytuacji klinicznej. W trakcie leczenia lekarz będzie dostosowywał dawkowanie w zależności od odpowiedzi na leczenie i nasilenia działań niepożądanych. Dorośli: 400 mg 2 razy na dobę (co około 12 godzin). Nie ma danych dotyczących stosowania preparatu u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej. U chorych w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej (neutropenii, małopłytkowości) lub nasilenia innych działań niepożądanych lekarz zmniejszy dawkę lub zaleci zaprzestanie stosowania preparatu. Po ustąpieniu działań niepożądanych leczenie zwykle może być kontynuowane. Należy zachować ostrożność u chorych z zaburzeniami czynności wątroby; zwykle zmiana dawkowania nie jest konieczna. Nie ma danych na temat stosowania preparatu u osób z zaburzeniami czynności nerek, lecz nie przewiduje się konieczności zmiany dawkowania u tych chorych. Należy zachować ostrożność u chorych z istotnymi zaburzeniami czynności serca.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Nie należy stosować w ciąży. Stosowanie preparatu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.
<b>Działania niepożądane</b>	Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: neutropenię (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych), małopłytkowość, niedokrwistość. Najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane to wysypka, świąd, nudności, zmęczenie i ból głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka. Często: wymioty, brak apetytu, ból w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, wzdęcia, niestrawność, zapalenie trzustki, bóle mięśni, kurcze mięśni, bóle stawów, ból kości, ból w klatce piersiowej, gorączka, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym zmniejszenie stężenia potasu, magnezu, sodu, wapnia, fosforanów nieorganicznych, zwiększenie stężenia potasu, wapnia, fosforanów nieorganicznych), osłabienie, łysienie, rumień, wyprysk, pokrzywka, nadmierna potliwość, poty nocne, zapalenie i suchość skóry, depresja, bezsenność, zawroty głowy, uczucie kłucia lub mrowienia (parestezje), krwawienie do oka, zapalenie spojówek, suchość oka, obrzęki wokół oczu, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, dysfonia, widoczne w badaniach laboratoryjnych zmiany aktywności enzymów we krwi (zwiększenie aktywności: amylazy, fosfatazy zasadowej, kinazy kreatyninowej). Niezbyt często: zakażenia i zapalenia (w tym: zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, zakażenia wirusem <i>Herpes</i> (opryszczki), zakażenia grzybicze), zaburzenia czynności tarczycy, odwodnienie, zaburzenia apetytu, lęk, omdlenia, migrena, drżenia, zaburzenia koncentracji, niedoczulica lub przeczulica, krwotok wewnętrzzaszkowy, zaburzenia widzenia, podrażnienia oka, choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie opłucnej, ból gardła i krtani, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy i osierdziowy oraz powikłania wskutek zatrzymania płynów, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, szmer sercowy, przełom nadciśnieniowy, krwiak, krwawienie z przewodu pokarmowego (krew w kale), zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, suchość w ustach, zapalenie wątroby, złuszcząca się wysypka, obrzęk twarzy, obrzęk stawów, bóle łędźwi, osłabienie i sztywność mięśni, dreszcze, zaburzenia w oddawaniu



<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	moczu, ból piersi, zaburzenia erekcji. Rzadziej możliwe: posocznica, zapalenie tarczycy, cukrzyca, dezorientacja, stany splątania, obrzęk mózgu, zapalenie nerwu wzrokowego, światłowstret, nadwrażliwość na światło, neuropatia obwodowa, ból ucha, szумы uszne, zawał serca, zaburzenia czynności komór, zapalenie osierdzia, wstrząs krwotoczny, niedociśnienie tętnicze, zakrzepica, krwotok zaotrzewnowy, krwawe wymioty, wrzód żołądka, perforacja wrzodów żołądka, żółtaczką, uszkodzenia wątroby, rumień guzowaty, owrzodzenie skóry, zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja), krwawienia w ośrodkowym układzie nerwowym, nadciśnienie płucne, świszczący oddech, niewydolność nerek, krwiomocz, nietrzymanie moczu. Nie zaobserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu <i>torsade de pointes</i> (przemijającego lub utrwalonego).
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Źródło: ChPL Tasigna

### 3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone:

- w bazach bibliograficznych:
  - MEDLINE (przez PubMed);
  - Embase (przez platformę Ovid);
- na stronach baz wytycznych: TRIP Database ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)), National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) oraz Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net));
- zasobach internetowych towarzystw medycznych.

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania nilotynibu. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

W wyniku powyższego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych zagranicznych i polskich organizacji, w tym wytyczne Polskiej Unii Onkologii dotyczące leczenia ALL.

Dokładny opis odnalezionych wytycznych znajduje się w Tabeli 9., w podrozdziale 4.1.6.

W dniu 11-12-2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov> w kierunku odnalezienia badań nad nilotynibem w ALL, odnaleziono 16 wyników: 1 zaplanowane badanie jeszcze bez rekrutacji, 3 badania aktualnie trwające, 7 badań w trakcie rekrutacji i 5 badań zakończonych, ale bez wyników.

### 3.1.3. Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;

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

Odnaleziono następujące rekomendacje finansowe:

- 2 pozytywne rekomendacje HAS z 2008 i 2011 r. opowiadające się za pełną (100%) refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) w leczeniu szpitalnym i użyciu przez inne służby ochrony zdrowia w dawce i we wskazaniach zgodnych z ChPL;
- 2 pozytywne rekomendacje PBAC z 2011 r. opowiadające się za refundacją nilotynibu (Tasigna) w dawkach 150 i 200 mg w przewlekłej fazie CML Ph+ nieodpowiadającej na leczenie imatynibem. Nie podano poziomu odpłatności;
- 2 pozytywne rekomendacje SMC z 2008 i 2011 r. opowiadające się za refundacją produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) w dawce 200 mg w przewlekłej fazie CML Ph+ u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie (włączając terapię imatynibem) lub z nietolerancją na imatynib oraz w dawce 150 mg u nowo zdiagnozowanych pacjentów w przewlekłej fazie CML Ph+.

Dawka 200 mg nie jest rekomendowana w fazie akceleracji CML.

Dla dawki 150 mg proponuje się częściową partycypację pacjenta w kosztach (nie podano w jakiej wysokości).

### 3.1.4. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

#### Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce nilotynib jest podawany w przypadku oporności na imatynib. Wytyczne PBCRN i NCCN wskazały na możliwość stosowania nilotynibu w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi.

#### Podsumowanie rekomendacji finansowych

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji finansowych opowiadających się za finansowaniem produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) we wskazaniach zgodnych z ChPL.

**Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia imatynibem w ALL**

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
PBCRN	2011	Wielka Brytania	Możliwość stosowania nilotynibu w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi.	+/-
NCCN	2013	USA	Możliwość zastosowania nilotynibu lub dasatynibu w przypadkach nawracającej/opornej ALL Ph+ w ramach chemioterapii ratunkowej.	+

Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna/negatywna
HAS	2008	Francja	Zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego	+
	2011			+
PBAC	2011	Australia	Przewlekła faza CML Ph+ [dawka 150 mg]	+
	2011		Przewlekła faza CML Ph+ [dawka 200 mg]	+
SMC	2008	Wielka Brytania [Szkocja]	Przewlekła faza CML Ph+ u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie włączając terapię imatynibem lub z nietolerancją na imatynib [dawka 200 mg]	+
	2011		Nowo zdiagnozowani pacjenci w przewlekłej fazie CML Ph+ [dawka 150 mg]	+

### 1.3.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku, nilotynib jest refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem (ICD-10: C92.1)” i dostępny dla pacjenta bezpłatnie. Jedyną refundowaną w Polsce dawką jest 200 mg.

**Tabela 6. Poziom odpłatności nilotynibu**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]
Nilotynib	Tasigna, kaps., 200 mg, 112 kaps.	5909990073535	1072.0, Nilotynib	14672,01	15552,33	15552,33

### Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem (ICD-10: C92.1)”

- 1) rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny według WHO 0-2;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczenia imatynibem:
  - a) u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I,
  - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem,
  - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem
  - d) u których brak jest odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem,

- e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną,
  - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
  - g) nietolerujący imatynibu,
  - h) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni nilotynibem w ramach terapii niestandardowej, u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną;
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dasatynibem nietolerujący dasatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dasatynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dasatynib albo nilotynib) w oparciu o wskazania medyczne.

#### Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;
- 2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);
- 3) stan sprawności według WHO 3-4;
- 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:
  - brak remisji hematologicznej,
  - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35%);
- 5) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach;
- 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 całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.

W tabeli poniżej przedstawiono stan finansowania nilotynibu w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 (dane NFZ).

**Tabela 7. Dane dotyczące stanu finansowania nilotynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 w rozpoznaniu: ostra białaczka limfoblastyczna**

Rok	Nazwa substancji czynnej / dawka / droga podania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość wydanych zgód dla cyklu [PLN]
2012	nilotynib - mg - doustnie	3	1	223 390,00
2013	nilotynib - mg - doustnie	2	2	289 819,28

Źródło: Korespondencja NFZ

### 3.1.5. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinię eksperta dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce wg wytycznych PUO z 2011 r. została przedstawiona w podrozdz. 4.1.6.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu:**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
<b>Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak</b> KW w dziedzinie hematologii (woj. łódzkie)	„Schematy wielolekowej chemioterapii + imatynib (ewentualnie dasatynib lub nilotynib a w przypadku oporności nilotynib)”	-
<b>Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski</b> KW w dziedzinie hematologii (woj. dolnośląskie)	„Obecnie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+ stosuje się imatynib”.	„Dasatynib może zastąpić imatynib”

### 3.1.6. Wybór komparatora

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o polskie oraz zagraniczne rekomendacje kliniczne (PUO, ACS), jak również na podstawie opinii ekspertów klinicznych, do których z prośbą o opinię zwróciła się AOTM.

Wg Polskiej Unii Onkologii protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej składają się z 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję, a najczęściej stosowanym protokołem leczenia jest program leczenia ALL IC BFM 2009.

W dokumencie ACS wymieniono listę leków do stosowania w terapii celowanej dla pacjentów z chromosomem Filadelfia - inhibitory kinazy tyrozynowej: imatynib, dasatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib.

Tabela 9. Opis świadczeń alternatywnych na podstawie światowych oraz polskich wytycznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)

Region	Organizacja, rok	Opis
USA	NCI <i>National Cancer Institute</i> 2013	<p>Schemat <b>postindukcyjnego leczenia dzieci z ALL</b> jest podzielony na następujące etapy:</p> <p><b>1. terapię indukcyjną</b>, mającą na celu uzyskanie remisji choroby, trwa ona zwykle 4 tyg., a stosuje się w czasie jej trwania chemioterapię złożoną z winkrystyny, kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu), L-asparaginazy (L-ASP) oraz antracyklin, najczęściej doksorubicyny lub daunorubicyny, przy czym zgodnie z protokołami The Children's Oncology Group (COG) nie podaje się ich w terapii indukcyjnej u chorych o standardowym ryzyku z ALL dotyczącą limfocytów B. W opinii COG czterolekowa terapia jest zarezerwowana dla chorych na ALL z wysokim ryzykiem z prekursorowych limfocytów B oraz T-ALL.</p> <p><b>2. terapię postindukcyjną</b> (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby), na która składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna terapia oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna opiera się ona głównie na chemioterapii, której intensywność zależy od grupy ryzyka. Najczęściej stosowany jest schemat programu leczenia ALL BFM, na który składają się następujące fazy: <ul style="list-style-type: none"> <li>o <u>wczesnej konsolidacji</u> (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosfamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptotiopurynę lub tioguaninę);</li> <li>o <u>fazę śródczasowej terapii podtrzymującej</u> (ang. <i>interim maintenance phase</i>), obejmującą wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (<math>1-5 \text{ g/m}^2</math>) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu (rozpoczynając od dawki <math>100 \text{ mg/m}^2</math>) bez stosowania ratunkowej dawki leku Leucovorin;</li> <li>o <u>fazę reindukcji</u> (bądź opóźnionej intensyfikacji), która zazwyczaj opiera się na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji.</li> </ul> </li> </ul> <p>Schemat leczenia BFM został przyjęty przez wiele organizacji (w tym COG), przy czym zastosowano następujące zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensyfikację leczenia dla chorych o wysokim ryzyku, poprzez dodanie dodatkowej śródczasowej terapii podtrzymującej i/lub fazę reindukcji oraz poszerzenie spektrum produktów leczniczych, stosowanych w poszczególnych fazach (dołączenie winkrystyny oraz L-asparaginazy do śródczasowej terapii podtrzymującej);</li> <li>• eliminację lub skrócenie niektórych faz u chorych z niższym ryzykiem w celu minimalizacji ostrej oraz długoterminowej toksyczności.</li> </ul>

Region	Organizacja, rok	Opis
		<p>Ponadto wiele innych grup stosuje innych schemat terapii postindukcyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• POG (ang. <i>Pediatric Oncology Group</i>): zakłada intensyfikację leczenia poprzez terapię wysokimi dawkami antymetabolitów (np.: wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m<sup>2</sup>) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin), bez zastosowania fazy reindukcji/opóźnionej intensyfikacji;</li> <li>• DFCI: zakłada leczenie L-ASP przez 20-30 tyg. począwszy od 7 tyg. leczenia, podawanej w połączeniu z terapią podtrzymującą (winkrysyna/deksametazon, niskie dawki metotreksatu, merkaptopuryny, podawanej nocą), natomiast nie obejmuje opóźnionej fazy intensyfikacyjnej, jednakże zalecają podawanie dodatkowych dawek doksorubicyny (zamiast metotreksatu) w czasie fazy intensyfikacji u chorych z wysokim ryzykiem.</li> </ul> <p><b>3. terapię podtrzymującą</b>, w przebiegu której większość protokołów zawiera codzienne stosowanie merkaptopuryny (6-MP) oraz cotygodniowe doustne lub pozajelitowe podawanie metotreksatu (MTX).</p>
USA	<p>NCCN</p> <p><i>National Comprehensive Cancer Network</i></p> <p>2013</p>	<p>NCCN zaleca stosowanie następujących schematów poszczególnych etapów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>terapia indukcyjna</b> – składa się na nią kombinacja winkrystyny, antracyklin (daunorubicyny, doksorubicyny), kortykosteroidów (np.: prednizonu, deksametazonu) z lub bez L – asparaginazy i/lub cyklofosfamidu. Ponadto często w celu profilaktyki zdarzeń niepożądanych w obrębie CNS stosuje się dodatkowo antymetabolity, tj.: metotreksatu, cytarabinę i/lub merkaptopuryny. Stosuje się schematy czterolekowe (BFM/COG), złożone z winkrystyny, antracyklin, kortykosteroidu i L - asparaginazy. Ponadto w schemacie CALGB do powyższych 4 produktów leczniczych dołącza się jeszcze cyklofosfamid;</li> <li>• <b>terapia konsolidacyjna</b> – stosuje się w niej wysokie dawki metotreksatu, cytarabiny, merkaptopuryny, L-asparaginazy (stosowane jako część fazy konsolidacji bądź intensyfikacji u dzieci);</li> <li>• <b>terapia podtrzymująca</b> – w czasie której zaleca się stosowanie metotreksatu (zazwyczaj w połączeniu z okresową winkrystyną i kortykosteroidami) przez 2 lata u dorosłych i 2-3 lata u dzieci;</li> <li>• <b>terapia celowana</b> – zalecana jest do stosowania jako część terapii indukcyjnej, konsolidacyjnej i/lub podtrzymującej w leczeniu nowo rozpoznanej ALL oraz nawracającej lub odpornej ALL m.in. u chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia (selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej), czy też u chorych na B - ALL (ostra białaczka limfoblastyczną B-komórkowa) z ekspresją CD-20, szczególnie dojrzałą B-ALL (przeciwciała monoklonałne przeciwko CD20 np. rytuksymab), a także nawracającej odpornej T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczną T-komórkowa) (nelarabina).</li> </ul> <p><b>W przypadkach nawracającej/opornej ALL PH+ w ramach chemioterapii ratunkowej NCCN zalecają stosowanie dasatynibu lub nilotynibu.</b></p>
Wiek Brytania	<p>PBCRN</p> <p><i>Pan Birmingham Cancer Research Network</i></p>	<p>Zgodnie z wytycznymi u chorych w wieku 25-65 lat na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nieobecnością chromosomu Filadelfia rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie go do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku &gt; 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne te zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też zmniejszenie intensywności chemioterapii.</p>

Region	Organizacja, rok	Opis
	2011	<p>Natomiast u chorych w wieku 16-24 r.ż. z nieobecnością chromosomu Filadelfia, konieczne jest stosowania dostosowanego do wieku protokołu pediatrycznego oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych.</p> <p>Chorym na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia opisywane wytyczne zalecają stosowanie imatynibu w dawce 600 mg/d. począwszy, jak najszybciej jest to możliwe, od chwili potwierdzenia statusu BCR-ABL Ph +, i kontynuować je do momentu przeszczepu, bądź progresji choroby. Przerwanie leczenia należy też rozważyć, jeżeli nie stwierdzi się remisji choroby po 2 cyklach chemioterapii w połączeniu z imatynibem. Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dasatynib i nilotinib) wykazały w badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Ponadto, jeżeli tylko jest to możliwe zaleca rekomenduje się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu.</p> <p>Wytyczne te zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopurinol, rasburykaza) u wszystkich chorych na ALL.</p>
Polska	PUO Polska Unia Onkologii  2011	<p>Protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej składają się z 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję. W Polsce stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009, w którym to plan leczenia jest uzależniony od grupy ryzyka, do której zakwalifikuje się chorego. Poniżej opisano poszczególne etapy leczenia ALL, oraz przedstawiono schemat programu leczenia ALL IC BFM 2009 .</p> <p>Schemat programu ostrej białaczki limfoblastycznej IC BFM 2009; SR (ang. <i>standard risk</i>) - standardowe ryzyko; IR (ang. <i>intermediate risk</i>) - pośrednie ryzyko; HR (ang. <i>high risk</i>) - wysokie ryzyko; Aug IB- protokół IB Augmented; SCT (ang. <i>stem cell transplantation</i>) - transplantacja komórek krwiotwórczych; 6-MP - 6-merkaptopuryna; MTX - metotreksat</p> <p><b>Terapia indukcyjna:</b></p> <p><b>protokół IA</b> – stosowany u wszystkich innych chorych: z grupy standardowego ryzyka z prekursorowych limfocytów T/ z grupy pośredniego ryzyka/z grupy wysokiego ryzyka (SR-T/IR/HR ALL), a w jego przebiegu stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o prednizon (PRED) p.o./i.v. 60 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 1.–36.;</li> <li>o winkrystyna (VCR) i.v. 1,5 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 8., 15., 22., 29 (maks. 2 mg);</li> <li>o daunorubicyna (DNR) p.i. (1 h) (4 dawki) po 30 mg/m<sup>2</sup>/d., dzień 8., 15., 22., 29.;</li> <li>o L-asparaginaza (L-ASP) (E. coli - MEDAC/KYOWA) p.i. (1 h) 5000 j./m<sup>2</sup> /d., dzień 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33.;</li> <li>o metotreksat (MTX IT dzień 1., 15., (18.), (26.), 34. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: &lt; 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg);</li> </ul> <p><b>protokół IA'</b> – stosowany u chorych z ALL z grupy standardowego ryzyka (SR) z prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL), a w jego przebiegu stosuje się tylko 2 dawki (DNR) po 30 mg/m<sup>2</sup>, poza tym jego przebieg jest identyczny z protokołem IA.</p>



Region	Organizacja, rok	Opis
		<p>Wczesna intensyfikacja (stosowana u wszystkich pacjentów):</p> <p><b>protokół IB – będący standardowym postępowaniem u pacjentów ze wszystkich grup (SR, IR, HR), ma on następujący przebieg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o cyklofosfamid (CPM) p.i. (1 h) 1000 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 36., 64.;</li> <li>o (+ MESNA) 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8;</li> <li>o cytarabina (ARA-C) i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 38.–41., 45.–48., 52.–55., 59.–62.;</li> <li>o 6-merkaptopuryna (6-MP) p.o. (28 d.) 60 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 36.–63.;</li> <li>o MTX IT dzień 45., 59. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: &lt; 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg);</li> </ul> <p><b>protokół IB Augmented – może być stosowany w grupie chorych IR oraz HR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 36., 64.;</li> <li>o (+ MESNA) 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8;</li> <li>o ARA-C i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 37.–40., 44.–47., 65.–68., 72.–75.;</li> <li>o 6-MP p.o. (28 d.) 60 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 36.–49. i 64. – 77.;</li> <li>o MTX IT dzień 37., 44., 51., 58. (dawka MTX uzależniona od wieku: &lt; 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg);</li> <li>o VCR i.v. 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d., i.v. (dsm: 2 mg), dzień 50., 57., 78., 85.;</li> <li>o L-ASP (E. coli L-asparaginase) 5000 j./m<sup>2</sup>/d., p.i., ponad 1 h, dzień 50., 52., 54., 57., 59., 61., 78., 80., 82., 85., 87., 89. (12 dawek).</li> </ul> <p>Konsolidacja:</p> <p><u>protokół M</u> – stosuje się go u chorych w grupie SR/IR, T-ALL oraz może być podawany chorym z grupy IR preB ALL w przypadku randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o 6-MP p.o. 25 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 1.-56.;</li> <li>o MTX p.i. (24 h) 10% w 0,5 h 5000 mg/m<sup>2</sup> 90% w 23,5 h, dzień 8., 22., 36., 50.;</li> <li>o LCV - Rescue 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54;</li> <li>o MTX IT dzień 8., 22., 36., 50. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: &lt; 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg);</li> </ul>

Region	Organizacja, rok	Opis
		<p><u>protokół mM</u> – stosuje się go u chorych na białaczkę preB z grupy SR i IR, a od protokołu M różni się jedynie dawką MTX wynoszącą <math>2 \text{ g/m}^2</math> :</p> <p>Konsolidacja (grupa HR):</p> <p><u>blok HR-1'</u> – rozpoczyna się po 2 tyg. przerwy po zakończeniu etapu indukcji, natomiast pomiędzy kolejnymi blokami stosuje się 2 tyg. przerwy licząc od 6. dnia każdego bloku (w celu poprawy stanu ogólnego chorego):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o deksametazon (DEXA) p.o./i.v. <math>20 \text{ mg/m}^2</math> /d., dzień 1.–5.;</li> <li>o VCR i.v. <math>1,5 \text{ mg/m}^2</math> /d. (maks. 2 mg), dzień 1. i 6.;</li> <li>o HD ARA-C (ang. <i>high-dose ARA-C</i>) p.i. (3 h) <math>2 \text{ g/m}^2</math> x 2, dzień 5.;</li> <li>o HD MTX p.i. (24 h) <math>5 \text{ g/m}^2</math> , dzień 1.;</li> <li>o LCV-rescue (Leucovorin) <math>15 \text{ mg/m}^2</math> i.v. x 3 o godz. +42, +48, +54;</li> <li>o CPM p.i. (1 h) <math>200 \text{ mg/m}^2</math> x 5, dzień 2.–4.;</li> <li>o (+ MESNA) <math>70 \text{ mg/m}^2</math> i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8;</li> <li>o L-ASP p.i. (natywna E. Coli ASP) (2 h) <math>25\,000 \text{ j.m./m}^2</math> , dzień 6.</li> <li>o MTX/ARA-C/PRED IT 1 h przed rozpoczęciem podawania HD MTX (dawka w zależności od wieku: <math>12/30/10 \text{ mg} \geq 3</math>. r.ż., <math>10/26/8 \text{ mg} \geq 2</math>. &lt; 3. r.ż., <math>8/20/6 \text{ mg} \geq 1</math>. &lt; 2. r.ż., <math>6/16/4 \text{ mg} &lt; 1</math>. r.ż.);</li> </ul> <p><u>blok HR-2'</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1';</li> <li>o VDS (Vindesine) i.v. <math>3 \text{ mg/m}^2</math> /d. (maks. 5 mg), x 2, dzień 1. i 6.;</li> <li>o DNR p.i. (24 h) <math>30 \text{ mg/m}^2</math> ;</li> <li>o HD-MTX p.i. (24 h) jak w bloku HR-1';</li> <li>o LCV Rescue i.v. jak w bloku HR-1';</li> <li>o ifosfamid (IFO) p.i. (1 h) <math>800 \text{ mg/m}^2</math> x 5, dzień 2.–4.;</li> <li>o (+ MESNA i.v.) <math>300 \text{ mg/m}^2</math> x 3 o godz. 0, +4, +8;</li> <li>o L-ASP p.i. jak w bloku HR-1';</li> <li>o DNR p.i. (24 h) <math>30 \text{ mg/m}^2</math> , dzień 5.;</li> <li>o MTX/ARA-C/PRED IT jak w bloku HR-1';</li> </ul> <p><u>Blok HR-3'</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o DEXA p.o./i.v. jak w bloku HR-1';</li> </ul>

Region	Organizacja, rok	Opis
		<p>o HD-ARA-C p.i. (3 h) 2000 mg/m<sup>2</sup> x 4, dzień 1. i 2. (q 12 godz.);  o L-ASP p.i. jak w bloku HR-1';  o etopozyd (VP-16) p.i. 100 mg/m<sup>2</sup>, dzień 3.–5.;  o MTX/ARA-C/PRED. IT. jak w bloku HR-1'.</p> <p>Terapia reindukcyjna (stosowana u chorych z grupy SR, IR, HR):  protokół II:  o DEXA p.o./i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 1.–21.;  o VCR i.v. 1,5 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 8., 15., 22., 29. (maks. 2 mg);  o DOX p.i. (1 h) 30 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 8., 15., 22., 29.;  o L-ASP (natywne E. coli ASP) p.i. (1 h) 10 000 jm./m<sup>2</sup> /d., dzień 8., 11., 15., 18.;  o CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 36.;  o (+ MESNA) 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 3 o godz. 0, +4, +8;  o ARA-C i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 38.–41., 45.–48.;  o 6-tioguanina (6-TG) p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> /d., dzień 36.–49.;  o MTX IT dzień (1.), (18.), 38., 45. (dawka MTX IT uzależniona od wieku: &lt; 1. r.ż. - 6 mg; ≥ 1. r.ż. - 8 mg; ≥ 2. r.ż. - 10 mg; ≥ 3. r.ż. - 12 mg).</p> <p>Leczenie podtrzymujące (stosowane u chorych z grupy SR/IR/HR):  Po 2 tyg. od zakończenia ostatnich intensywnych etapów leczenia pacjenci z ALL, z wyjątkiem chorych z grupy HR zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepu szpiku (allo-SCT, ang. <i>allogenic stem cell transplantation</i>), muszą otrzymywać doustne leczenie podtrzymujące (MT, ang. <i>maintaining treatment</i>) z codziennymi dawkami 6-MP i 1x/tydz. MTX. Całkowity czas leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia MT jest jednakowy dla wszystkich pacjentów i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się w pewnym stopniu czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, okres MT również będzie się różnił.</p>
Amerykańskie	ACS American Cancer Society	<p>Wytyczne dotyczą ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych.</p> <p>U 1 na 4 pacjentów z ALL wykazuje się obecność komórek białaczkowych z chromosomem Filadelfia. Terapię celowaną dla pacjentów z chromosomem Filadelfia stanowią inhibitory kinazy tyrozynowej: imatynib, dasatynib, <b>nilotynib</b>, bosutynib i ponatynib.</p>

Region	Organizacja, rok	Opis
	2013	<p>Mimo, że leki te są przeznaczone głównie do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, niektóre z nich okazały się pomocne w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia.</p> <p>Badania wykazały, że dodatek terapii celowanej do chemioterapii u pacjentów z ALL umożliwia uzyskanie remisji. Kontynuowanie terapii tymi lekami może również być pomocne w utrzymywaniu efektów leczenia i zapobieganiu nawrotom.</p>

## 4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

### 4.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań dotyczących stosowanie leku nilotynib w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, w dniu 07.12.2013 r. wykonano wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- EMBASE (poprzez platformę Ovid);
- The Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania zamieszczono w Załączniku 9.5, natomiast przebieg przeprowadzonej selekcji badań przedstawiono na schemacie PRISMA (Załącznik 9.6.).

Do analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności: w pierwszej kolejności metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, a w przypadku ich braku - badania pierwotne.

**Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne)**

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
<b>Populacja</b>	Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (niezależnie od wieku chorych)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	nilotynib	Inna niż nilotynib
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metaanalizy, przeglądy systematyczne;</li> <li>• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy niesystematyczne;</li> <li>• artykuły poglądowe, opinie, doniesienia konferencyjne;</li> <li>• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim, polskim,</li> <li>• badania na ludziach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia;</li> <li>• badania publikowane w formie abstraktu lub posteru;</li> <li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych</li> </ul>

#### 4.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library (patrz strategie wyszukiwania - załącznik 9.5.) nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego dla przedmiotowego wskazania. Zidentyfikowano jeden przegląd niesystematyczny, bez podanej metodyki - *deRemer* 2008 podsumowujący wyniki badań I, II i III fazy nad nilotynibem głównie w CML (także w ALL), jednakże jedyną publikacją uwzględnioną w tym przeglądzie dotyczącą ALL była publikacja *Kantarjian* 2006. Wyniki dostępne w publikacji *Kantarjian* 2006 szczegółowo opisano w niniejszym rozdziale, postanowiono zatem nie włączać odnalezionego przeglądu do niniejszego raportu.

Odnaleziono 19 publikacji, do 1 z nich nie udało się uzyskać pełnego dostępu (*Giles* 2004). Wśród pozostałych 18 postanowiono wykluczyć 9 z następujących powodów:

- *deRemer* 2008 – powód wykluczenia podano powyżej;
- *McFarland* 2009 – publikacja pogładowa;
- *Ottmann* 2009 – publikacja pogładowa;
- *Ottmann* 2009 (2) – publikacja pogładowa;
- *Quintas-Cardama* 2009 – publikacja dotycząca interwencji in vitro;
- *Soverini* 2009 – publikacja bez wyszczególnienia wyników skuteczności dla grupy osób z ALL;
- *Verstovsek* 2005 – publikacja dotycząca interwencji in vitro;
- *La Rosee* 2008 – publikacja dotycząca markerów biochemicznych;
- *Kantarjian* 2007 – publikacja dotycząca populacji z CML.

Ostatecznie włączono 9 publikacji: *Farnsworth* 2012, *Fava* 2009, *Kang* 2010, *Kantarjian* 2006, *Tiribelli* 2008, *Tojo* 2009, *Usuki* 2012, *Ottmann* 2013 i *Sekimizu* 2013.

Charakterystykę i wyniki w.w. badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej leku Tasigna (nilotinib) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0)

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Faza I/II badania nad nilotinibem w CML Ph+ u osób opornych na leczenie lub z nietolerancją na imatynib oraz w ALL Ph+ (rasa kaukaska);</p> <p>Faza I/II badania nad nilotinibem w CML Ph+ u osób opornych na leczenie lub z nietolerancją na imatynib oraz w ALL Ph+ (rasa kaukaska)</p> <p>Publikacje: Tojo 2009 Usuki 2012</p>	<p>Faza I/II badania nad nilotinibem w CML Ph+ u osób opornych na leczenie lub z nietolerancją na imatynib oraz w ALL Ph+ (rasa kaukaska);</p> <p>badanie otwarte, wielośrodkowe,</p> <p>follow-up: 36 mies.;</p> <p>Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa (z uwzględnieniem przewlekłej toksyczności) nilotinibu w długim okresie obserwacji;</li> <li>ocena efektywności klinicznej nilotinibu;</li> <li>ocena farmakokinetyki</li> </ul>	<p>Nilotinib w dawce 400 mg/2x dziennie doustnie. Cykl leczenia zdefiniowano jako kolejne 28 dni, w których nilotinib przyjmowany był 2x dziennie. Jeżeli przyjęcie leku było opóźnione o więcej niż 21 dni (42 dni w przypadku toksyczności hematologicznej) po przyjęciu poprzedniej dawki, pacjent był wyłączany z dalszego badania. Redukcja dawki do 400 mg/dziennie (poziom mniej niż wynosi standardowa dawka) lub 200 mg/2x dziennie była niedozwolona. Ponowne podanie nilotinibu było dozwolone w dawce o jeden poziom mniejszej niż ostatnia przyjęta. Leczenie nilotinibem było kontynuowane do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub zgodnie z decyzją badacza. Po zatwierdzeniu leku w Japonii (2009 r.) podawanie jego było kontynuowane przez ponad 3 lata, dopóki nie stał się dostępny komercyjnie.</p>	<p>34 osoby rasy kaukaskiej (Japończycy) byli włączani do badania, jeżeli zostali zdiagnozowani w kierunku oporności lub nietolerancji na imatynib z CML-CP, CML-AP, CML-BC lub nawracającą ALL Ph+, (CML-CP 16 osób; CML-AP 7 osób; CML-BC 4 osoby, oporna ALL Ph+ 7 osób;</p> <p>w wieku minimum 20 lat;</p> <p>ze stopniem sprawności wg WHO: B2;</p> <p>z prawidłowym funkcjonowaniem wątroby, nerek i serca</p>	<p><b>1.Odpowiedź cytogenetyczna (CyR)</b> została zdefiniowana poprzez procentową zawartość <math>\geq 20</math> komórek metafazalnych w każdej próbce szpiku jako całkowita (0% komórek Ph+), częściowa (1-35% komórek Ph+) i minimalna (66-95% komórek Ph+). Główna odpowiedź cytogenetyczna składała się z całkowitej i częściowej CyR. Gdy komórek Ph+ było <math>&lt; 20</math> lub gdy niemożliwy był pomiar z próbki szpiku wykorzystano fluorescencyjną hybrydyzację <i>in situ</i>.</p> <p><b>2.Odpowiedź molekularna (MR)</b> została zdefiniowana jako stosunek BCR-ABL/BCR <math>\leq 0,1\%</math>. Brak MR określono jako <math>&gt; 0,1\%</math>.</p> <p><b>3.Odpowiedź hematologiczna (HR)</b></p> <p><b>4.Odpowiedź całkowita</b></p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe (CR)
<p>Faza I badania nad nilotynibem w opornej na imatynib CML oraz ALL</p> <p>Publikacja: <i>Kantarjian 2006</i></p> <p>Sponsor: Firma Novartis</p> <p><u>Uwaga AOTM:</u> opisano wyłącznie pacjentów z ALL Ph+ (wskazanie podlegające ocenie w niniejszym raporcie)</p>	<p>Faza I badania nad nilotynibem w opornej na imatynib CML oraz ALL</p> <p>Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa nilotynibu</li> </ul>	<p>Pacjenci byli sukcesywnie włączani do jednej z 9 podgrup wyodrębnionych ze względu na wielkość dawki nilotynibu (od 50 do 1200 mg/dzień i od 400 do 600 mg/2x dzień).</p> <p>Pacjenci otrzymywali nilotynib dopóki nie pojawiły się nieakceptowalne działania niepożądane lub do momentu progresji choroby.</p> <p>Zmiana wielkości podawanej dawki nie była dozwolona u osób z nieadekwatną odpowiedzią na terapię i bez efektów ubocznych (z wyjątkiem 2 poziomów dawek ponad poziomem podawania u nowo włączanych pacjentów).</p> <p>Pacjenci leczeni niższymi dawkami mieli możliwość otrzymywać wyższe dawki na poziomie określonym jako bezpieczny.</p> <p>Podczas pierwszego cyklu terapii lub po pogorszeniu się przed zwiększeniem dawki pacjenci otrzymywali terapię cytoredukcyjną (leukaferezę i hydroksymocznik) – celem kontroli poziomu blastów i płytek.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z oporną na imatynib CML Ph+ w fazie akceleracji (lub z mianem płytek krwi powyżej 800 tys./m<sup>3</sup> i w fazie blastów oraz z ALL;</li> <li>Pacjenci z dodatkowymi nieprawidłowościami chromosomalnymi w komórkach Ph+ z wyjątkiem wariantu translokacji chromosomu Ph, utraty chromosomu Y lub z innymi konstytucjonalnymi nieprawidłowościami;</li> <li>Pacjenci w wieku min. 18 lat;</li> <li>Pacjenci w dobrym stanie sprawnościowym, bez nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, nerek i serca.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p><b>1. Odpowiedź cytogenetyczna (CyR)</b> została zdefiniowana poprzez procentową zawartość komórek metafazalnych w każdej próbie szpiku jako całkowita (0%), częściowa (1-35% , nieznaczna (36-65%) i minimalna (66-95%).</p> <p><b>2. Bezpieczeństwo</b> (działania niepożądane, ocena enzymów hematologicznych i sercowych, badania biochemiczne i moczu, EKG, badanie podmiotowe)</p>



Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Upřednia terapia imatynibem 7 dni lub hydroksymocznikiem 2 dni przed włączeniem do badania</li> </ul> <p>Oporność na imatynib zdefiniowano jako brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach terapii imatynibem, brak jakiegokolwiek odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach leczenia lub nawrót po uzyskaniu odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej.</p>	
<p>Faza II badania nad nilotynibem w ALL Ph+</p> <p>Publikacja: <i>Ottmann 2013</i></p> <p>Wsparcie finansowe: Firma Novartis</p>	<p>Faza II badania nad nilotynibem w odpornej ALL Ph+ (N=41).</p> <p>Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa;</li> <li>ocena skuteczności nilotynibu u</li> </ul>	<p>Nilotynib w monoterapii w dawce 400 mg/2 x dziennie (łącznie 800 mg).</p> <p>Pacjenci leczeni byli upřednio imatynibem i innymi lekami przeciw białaczce (metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid).</p> <p>Dla 18 (44%) pacjentów, dla których wiadomy był stan mutacji BCR-ABL 8 miało ≥1 mutację a 10 nie miało mutacji. Jeden pacjent miał MRD.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku ≥ 18 l.,</li> <li>nawracającą lub oporną na wcześniejsze standardowe leczenie ALL Ph+;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie wątroby, serca i</li> </ul>	<p>Punkty końcowe dla oceny efektywności nilotynibu to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź hematologiczna, zdefiniowana poprzez badanie próbek krwi obwodowej jako całkowita, gdy: 0% blastów; miano</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	pacjentów z oporna ALL Ph+	Mediana czasu terapii nilotynibem wyniosła 53 dni (1-1177). Większość (68%) pacjentów uczestniczyła w terapii <3 mies., 2 osoby nadal otrzymują nilotynib, 39 (95%) osób przerwało leczenie z powodu: progresji choroby (n=26; 63%); działań niepożądanych (n=7; 17%); śmierci (n=2; 5%), nieprawidłowości wyników laboratoryjnych (n=2; 5%); wycofania zgody (n=1; 2%).	<p>nerek;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z MRD byli włączani pod warunkiem rozwijającej się oporności z powodu zwiększenia poziomu transkryptu fuzji genów BCR-ABL.</li> </ul>	<p>neutrofilii <math>\geq 1,5 \times 10^9 / l</math>, miano płytek <math>\geq 100 \times 10^9 / l</math>, bazofile &lt;5%;  Odpowiedź szpiku/brak objawów białaczki definiowano jako:  0% blastów, miano neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9 / l</math>, miano płytek <math>\geq 20 \times 10^9 / l</math> (bez krwawienia/transfuzji płytek), bazofile &lt;5%.  Na HR składały się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź CR;</li> <li>całkowita odpowiedź z poprawą miana płytek;</li> <li>częściowa odpowiedź;</li> <li>choroba stabilna – określona jako osiągnięcie HI bez objawów progresji;</li> <li>poprawa hematologiczna (HI) – określona jako</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				≥50% redukcja blastów w szpiku kostnym i/lub całkowita nieobecność blastów w krwi obwodowej.
<p>Opis przypadku pacjenta z ALL Ph+ po transplantacji szpiku kostnego i po terapii nilotinibem</p> <p>Publikacja: <i>Tiribelli</i> 2008</p>	Opis przypadku	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chemioterapia indukcyjna (winkrystyna, daunorubicyna, L-asparaginaza, prednizon, 6 dokanałowych iniekcji z metotreksatem, cytarabiną, deksametazonem);</li> <li>2. Faza konsolidacyjna zgodna z protokołem HAM (wysokie dawki cytarabiny, mitoksantron), 3 dokanałowe iniekcje metotreksatu;</li> <li>3. Radioterapia centralnego układu nerwowego;</li> <li>4. Imatynib 400 mg/dzień;</li> <li>5. Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego z następczą terapią mieloablacyjną: busulfan, cyklofosfamid, globulina anty-tymocytowa;</li> <li>5. Terapię zapobiegającą odrzuceniu przeszczepu: cyklosporyna A, metotreksat;</li> <li>6. Imatynib 400 mg/dzień;</li> <li>7. Chemioterapia zgodnie z protokołem BMF (winkrystyna, ifosfamid, metotreskat, cytarabina, tenipozyd), dwie dokanałowe iniekcje z metotreksatem;</li> <li>8. Radioterapia jąder;</li> <li>9. Ratunkowa chemioterapia (winkrystyna, deksametazon);</li> <li>10. <b>Nilotinib</b> 800 mg/dzień (400 mg/2x dziennie).</li> <li>11. DLI</li> </ol>	55-letni mężczyzna z ALL Ph+ i rearanżacją BCR-ABL z zaangażowaniem mózgu i oczu.	Nieokreślone
Badanie obserwacyjne,	Opis przypadku	Chemioterapia indukcyjna – 6 cykli hiper-CVAD	54-letnia kobieta z ostrą	

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>opis przypadku (jedna pacjentka)</p> <p>Publikacja: <i>Farnsworth 2012</i></p>		<p>(cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) oraz imatynib w skojarzeniu ze schematem hiper-CVAD. Uzyskano remisję całkowitą i poddano pacjentkę zabiegowi allogenicznego przeszczepu komórek hematopoetycznych izolowanych z krwi obwodowej. 6 tygodni po przeszczepie rozwinęła się ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. Pacjentkę leczono wysokimi dawkami kortykosteroidów (2 mg/kg m.c.). Rozwinęła się oporność na leczenie wymagająca dodatkowego zastosowania mykofenolanu mofetilu, rytuksymabu, budesonidu i sirolimusu. Pacjentka odpowiedziała na leczenie, a terapia immunosupresyjna została zredukowana do podawania 10 mg prednizonu dziennie w połączeniu z cyklosporyną. Pacjentka pozostawała w stanie remisji całkowitej. 8 miesięcy po przeszczepie ze względu na dalszą potrzebę przeprowadzania leczenia immunosupresyjnego do terapii włączono imatynib w niskiej dawce 50 mg dziennie (ze względu na trombocytopenię). 9 miesięcy później stwierdzono przewlekłą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi. Rok po przeszczepie nie zidentyfikowano żadnych pozostałości po białaczce. Ponieważ stwierdzono obecność genu BCR/ABL zwiększono dawkę imatynibu z 50 do 100 mg dziennie. W związku z nawrotem choroby w okresie 14 miesięcy po przeszczepie zaprzestano leczenia imatynibem i włączono do terapii <b>nilotynib w dawce 800 mg</b> dziennie. Miesiąc później wykonano biopsję, która</p>	<p>białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia</p>	

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>dała znacznie lepsze wyniki, lecz mimo to stwierdzono szczytkową ostrą białaczkę limfoblastyczną. Biopsja wykonana 2 miesiące później nie wykazała szczytkowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Biopsja wykonana po 5 mies. nie wykazała ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjentka nieprzerwanie cierpi na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, <b>dawka nilotybinu jest utrzymywana na poziomie 800 mg dziennie</b> – nie odnotowano toksyczności wymagającej modyfikacji dawki. <b>Pacjentka pozostaje wolna od objawów ostrej białaczki limfoblastycznej.</b></p>		
<p>Publikacja: <i>Fava 2009</i></p>	<p>Analiza na podstawie wieloośrodkowych badań klinicznych</p>	<p>20 osób z grupy 146 pacjentów otrzymało ciągle leczenie nilotinibem i dasatynibem po niepowodzeniu leczenia imatynibem. 16 z nich było początkowo leczonych nilotinibem, a następnie dasatynibem, pozostałych 4 było początkowo leczonych dasatynibem a następnie nilotinibem.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej imatynib w dawce co najmniej 400 mg dziennie, leczenie imatynibem zakończono ze względu na nietolerancję lub oporność na terapię. Pacjenci otrzymywali różne dawki początkowe nilotybinu i dasatynibu w zależności od protokołu badania, w którym brali udział:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 102 pacjentów (82%)</li> </ul> <p>* standardowa dzienna dawka nilotybinu 800 mg dziennie (n=48), podawany w dawce pojedynczej (n=12) lub poddawany dwa razy dziennie po 400 mg (n=36)</p>	<p>Pacjenci w zaawansowanej fazie przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia lub ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia, u których terapia imatynibem zakończyła się niepowodzeniem i rozpoczęli leczenie nilotinibem i dasatynibem jako część badań wieloośrodkowych.</p> <p><b>Grupa pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>* 140 mg dasatynibu (n=54), podawany w dawce pojedynczej (n=10) lub w dawce podzielonej 2 razy dziennie po 70 mg (n=44)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 pacjentów (8%) rozpoczęło terapię od dawki wyższej niż standardowa (dasatynib n=2 i nilotynib n=10)</li> <li>• 32 pacjentów (22%) rozpoczęło terapię od dawki niższej niż standardowa (dasatynib n=13, nilotynib n=19)</li> </ul> <p><b>53% pacjentów otrzymało nilotynib, a 43% dasatynib.</b></p>	<p><b>limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) n=6</b></p> <p>Mediana czasu obserwacji 17 miesięcy (1-45 miesięcy)</p>	
<p>Badanie obserwacyjne, opis przypadku (jedna pacjentka)</p> <p>Publikacja: <i>Kang 2010</i></p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Pacjentka otrzymała chemioterapię indukcyjną (winrystyna, daunorubicyna, L-asparaginaza i prednizolon) wraz z radioterapią całego obszaru mózgu. Nie uzyskano remisji całkowitej. Przeprowadzono pierwszą reindukcyjną chemioterapię z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny i mitoksantronu uzyskując całkowitą remisję. Rozpoczęto terapię konsolidacyjną z zastosowaniem chemioterapii i imatynibu. Krótko po przeprowadzeniu terapii obserwowano nawrót i podano chemioterapię z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny, mitoksantronu i etopozydu co skutkowało uzyskaniem drugiej całkowitej remisji miesiąc po rozpoczęciu leczenia. ok.rok później pacjentka przeszła allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. 53 tygodnie później stwierdzono nawrót choroby. Po 3 miesiącach leczenia dasatynibem w dawce 140 mg dziennie uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną. W tym czasie nie stwierdzano</p>	<p>23-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z chromosomem Filadelfia z zajęciem mózgu.</p>	

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>BCR/ABL. Krótko po drugim przeszczepie stwierdzono obecność BCR/ABL. Ze względu na wystąpienie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi podano takrolimus, metotreksat i prednizolon. W związku z obecnością choroby molekularnej i pozostałości w jajnikach podano nilotynib w dawce 400 mg dwa razy dziennie. 3 miesiące po rozpoczęciu terapii nilotynibem stwierdzono obniżoną wartość BCR/ABL. Terapia była dobrze tolerowana i przebiegała z obrzękiem w 1. stopniu. Obecnie po 9 miesiącach leczenia nilotynibem pacjentka jest w dobrej kondycji i nie obserwuje się BCR/ABL</p>		
<p>Badanie obserwacyjne, opis przypadku (jeden pacjent z ALL Ph+)</p> <p>Publikacja: <i>Sekimizu 2013</i></p>	<p>Opis przypadku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia indukcyjna wg Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Ph + ALL04;</li> <li>• Prednizonon;</li> <li>• Hyper-CVAD + imatynib;</li> <li>• Wysokie dawki metotreksatu /cytarabiny;</li> <li>• Imatynib;</li> <li>• Chemioterapia podtrzymująca wg protokołu COG AALL0031;</li> <li>• Monoterapia dasatynibem;</li> <li>• Nilotynib w dawce 600 mg/dzień.</li> </ul>	<p>9-letni chłopiec objawami bólu brzucha, podwyższonym mianem białych krwinek (<math>36,8 \times 10^4 / \mu\text{l}</math> – 92% limfoblastów) i karyotypem 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2), zdiagnozowany w kierunku ALL Ph+.</p>	

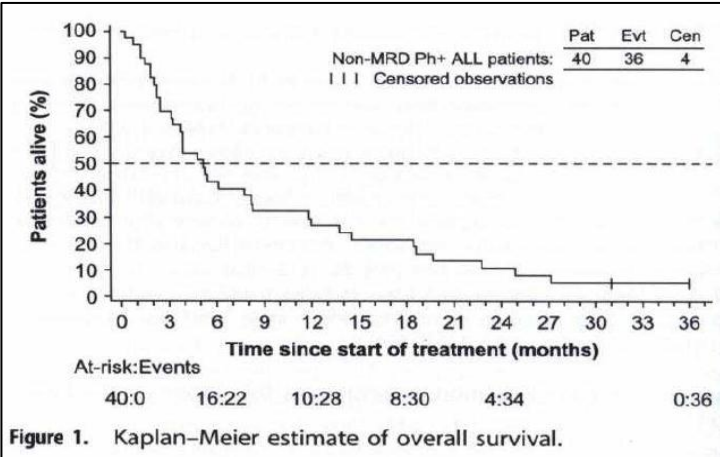
Tabela 12 Wyniki z badań pierwotnych włączonych do raportu

Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki																												
<p>Faza I/II badania nad nilotynibem w CML Ph+ u osób opornych na leczenie lub z nietolerancją na imatynib oraz w ALL Ph+ (rasa kaukaska)</p> <p>Publikacje: Tojo 2009 Usuki 2012</p> <p><u>Uwaga AOTM:</u> opisano wyłącznie pacjentów z oporną ALL Ph+ (wskazanie podlegające ocenie w niniejszym raporcie)</p>	<p>Żadna z 7 osób z oporną ALL Ph+ nie ukończyła II fazy badania, głównie z powodu progresji choroby (n=6) oraz wystąpienia reakcji ubocznych (n=1).</p> <p>Czas ekspozycji wyniósł 56 (13–644) dni, średnia dawka leku wyniosła 785,7 (483,2–794,1) mg.</p> <table border="1" data-bbox="555 502 1227 976"> <thead> <tr> <th>Parametry</th> <th>ALL Ph+ (N=7)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek (lata)</td> <td>62,0 (23–80)</td> </tr> <tr> <td>Płeć</td> <td></td> </tr> <tr> <td>mężczyźni</td> <td>6 (86)</td> </tr> <tr> <td>kobiety</td> <td>1 (14)</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała [Me; min-max] (kg)</td> <td>55,8 (46,2–60,2)</td> </tr> <tr> <td>Stopień sprawności wg WHO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>4 (57)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>3 (43)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Czas od momentu pierwszej diagnozy (mies.) [Me; min-max]</td> <td>16,2 (3,7–134,1)</td> </tr> <tr> <td>Oporność na imatynib</td> <td>7 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja imatynibu</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Najwyższa dawka (mg) [Me; min-max]</td> <td>600 (600–600)</td> </tr> </tbody> </table> <p>4 razy wymagana była redukcja dawki nilotynibu, 2 razy przerwanie podawania nilotynibu, 2 razy po przerwaniu leczenia podano nilotynib powtórnie w zredukowanej dawce.</p>	Parametry	ALL Ph+ (N=7)	Wiek (lata)	62,0 (23–80)	Płeć		mężczyźni	6 (86)	kobiety	1 (14)	Masa ciała [Me; min-max] (kg)	55,8 (46,2–60,2)	Stopień sprawności wg WHO		0	4 (57)	1	3 (43)	2	0 (0)	Czas od momentu pierwszej diagnozy (mies.) [Me; min-max]	16,2 (3,7–134,1)	Oporność na imatynib	7 (100,0)	Nietolerancja imatynibu	0 (0,0)	Najwyższa dawka (mg) [Me; min-max]	600 (600–600)	<p>Skuteczność nilotynibu w opornej ALL Ph+:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 z 5 osób (20%) bez minimalnej choroby resztkowej (MRD) doświadczyła odpowiedzi hematologicznej (całkowitej odpowiedzi) trwającej 108 dni; 3 osoby doświadczyły progresji choroby, a 1 osoba – stabilnej fazy;</li> <li>2 osoby z MRD doświadczyły HR (CR) – jedna z nich uzyskała CR przez 58 dni, ale leczenie zostało przerwane w dniu 109 z powodu zapalenia mózgu;</li> <li>W przypadku innych pacjentów CR utrzymywała się przez 470 dni, ale leczenie zostało przerwane w dniu 644 z powodu progresji choroby;</li> <li>Minimalną odpowiedź molekularną osiągnął 1 pacjent z minimalną chorobą resztkową.</li> </ul> <p>Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.</p>
Parametry	ALL Ph+ (N=7)																													
Wiek (lata)	62,0 (23–80)																													
Płeć																														
mężczyźni	6 (86)																													
kobiety	1 (14)																													
Masa ciała [Me; min-max] (kg)	55,8 (46,2–60,2)																													
Stopień sprawności wg WHO																														
0	4 (57)																													
1	3 (43)																													
2	0 (0)																													
Czas od momentu pierwszej diagnozy (mies.) [Me; min-max]	16,2 (3,7–134,1)																													
Oporność na imatynib	7 (100,0)																													
Nietolerancja imatynibu	0 (0,0)																													
Najwyższa dawka (mg) [Me; min-max]	600 (600–600)																													



Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki																																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1245 225 1518 256">Wyniki</th> <th data-bbox="1518 225 1861 256">N=7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1245 256 1518 288">całkowita HR</td> <td data-bbox="1518 256 1861 288">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 288 1518 320"><b>całkowita odpowiedź</b></td> <td data-bbox="1518 288 1861 320"><b>3</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 320 1518 376">odpowiedź szpiku kostnego bez objawów białaczki</td> <td data-bbox="1518 320 1861 376">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 376 1518 408">powrót do fazy przewlekłej</td> <td data-bbox="1518 376 1861 408">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 408 1518 440"><b>choroba stabilna</b></td> <td data-bbox="1518 408 1861 440"><b>1</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 440 1518 472"><b>progresja choroby</b></td> <td data-bbox="1518 440 1861 472"><b>3</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 472 1518 504">niemożliwe od oceny</td> <td data-bbox="1518 472 1861 504">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 504 1518 536">główna</td> <td data-bbox="1518 504 1861 536">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 536 1518 568">całkowita</td> <td data-bbox="1518 536 1861 568">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 568 1518 600">częściowa</td> <td data-bbox="1518 568 1861 600">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 600 1518 632">mniejsza</td> <td data-bbox="1518 600 1861 632">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 632 1518 663">minimalna</td> <td data-bbox="1518 632 1861 663">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 663 1518 695">brak odpowiedzi</td> <td data-bbox="1518 663 1861 695">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 695 1518 727">niemożliwe od oceny</td> <td data-bbox="1518 695 1861 727">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 727 1518 759">główna</td> <td data-bbox="1518 727 1861 759">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 759 1518 791"><b>brak odpowiedzi</b></td> <td data-bbox="1518 759 1861 791"><b>5</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 791 1518 823">niemożliwe od oceny</td> <td data-bbox="1518 791 1861 823">1</td> </tr> </tbody> </table>	Wyniki	N=7	całkowita HR	0	<b>całkowita odpowiedź</b>	<b>3</b>	odpowiedź szpiku kostnego bez objawów białaczki	0	powrót do fazy przewlekłej	0	<b>choroba stabilna</b>	<b>1</b>	<b>progresja choroby</b>	<b>3</b>	niemożliwe od oceny	0	główna	0	całkowita	0	częściowa	0	mniejsza	0	minimalna	0	brak odpowiedzi	0	niemożliwe od oceny	0	główna	1	<b>brak odpowiedzi</b>	<b>5</b>	niemożliwe od oceny	1	<p>Wnioski: 5 pacjentów bez MRD było leczonych uprzednio imatynibem i 1 (20%) z nich osiągnął odpowiedź hematologiczną. Pozostali 4 przerwali leczenie z powodu progresji choroby. 2 pacjentów z MRD osiągnęło odpowiedź hematologiczną.</p> <p>Wniosek autorów badania: nilotinib może być skuteczny w leczeniu pacjentów z ALL Ph+.</p>
Wyniki	N=7																																						
całkowita HR	0																																						
<b>całkowita odpowiedź</b>	<b>3</b>																																						
odpowiedź szpiku kostnego bez objawów białaczki	0																																						
powrót do fazy przewlekłej	0																																						
<b>choroba stabilna</b>	<b>1</b>																																						
<b>progresja choroby</b>	<b>3</b>																																						
niemożliwe od oceny	0																																						
główna	0																																						
całkowita	0																																						
częściowa	0																																						
mniejsza	0																																						
minimalna	0																																						
brak odpowiedzi	0																																						
niemożliwe od oceny	0																																						
główna	1																																						
<b>brak odpowiedzi</b>	<b>5</b>																																						
niemożliwe od oceny	1																																						
<p>Faza I badania nad nilotinibem w opornej na imatynib CML oraz ALL</p> <p>Publikacja: <i>Kantarjian 2006</i></p> <p>Sponsor: Firma Novartis</p>	<p>13 pacjentów opornych na imatynib z ALL Ph+ otrzymywało nilotinib w medianie dawki 600 mg (400-800).</p> <p><u>Uwaga AOTM:</u> charakterystykę populacji z CML i ALL podano łącznie, stąd niemożliwa jest dokładniejsza charakterystyka podgrupy z ALL Ph+.</p>	<p>1 z 10 pacjentów z ALL Ph+ osiągnął częściową odpowiedź hematologiczną.</p> <p>1 z 3 pacjentów z ALL Ph+ i trwałymi molekularnymi objawami ALL osiągnął całkowitą molekularną remisję.</p> <p>Nilotinib u pacjentów opornych na imatynib z ALL Ph+ ma ograniczoną efektywność – tylko 2/13 osób osiągnęło odpowiedź na leczenie.</p>																																					

Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki																				
<p><u>Uwaga AOTM:</u> opisano wyłącznie pacjentów z ALL Ph+ (wskazanie podlegające ocenie w niniejszym raporcie)</p>																						
<p>Faza II badania nad nilotynibem w ALL Ph+</p> <p>Publikacja: <i>Ottmann</i> 2013</p> <p>Wsparcie finansowe: Firma Novartis</p>	<p>Nilotynib w monoterapii w dawce 400 mg/2 x dziennie (łącznie 800 mg).</p> <p>Pacjenci leczeni byli uprzednio imatynibem i innymi lekami przeciw białaczce (metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid).</p> <p>Dla 18 (44%) pacjentów, dla których wiadomy był stan mutacji BCR-ABL 8 miało <math>\geq 1</math> mutację a 10 nie miało mutacji. Jeden pacjent miał MRD.</p> <p>Mediana czasu terapii nilotynibem wyniosła 53 dni (1-1177). Większość (68%) pacjentów uczestniczyła w terapii &lt;3 mies., 2 osoby nadal otrzymują nilotynib, 39 (95%) osób przerwało leczenie z powodu: progresji choroby (n=26; 63%); działań niepożądanych (n=7; 17%); śmierci (n=2; 5%), nieprawidłowości wyników laboratoryjnych (n=2; 5%); wycofania zgody (n=1; 2%). Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę populacji.</p> <table border="1" data-bbox="555 1043 1211 1364"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=41</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek [lata] (Me; zakres)</td> <td>46 (18-75)</td> </tr> <tr> <td>Meżczyźni (%) / Kobiety (%)</td> <td>22 (53,7%) / 19 (46,3%)</td> </tr> <tr> <td>Czas od pierwszej diagnozy [mies.] (Me; zakres)</td> <td>14,7 (3,4-48,7)</td> </tr> <tr> <td><b>Status choroby</b></td> <td><b>n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Pierwszy nawrót</td> <td>21 (51,2%)</td> </tr> <tr> <td>Drugi nawrót</td> <td>15 (36,6%)</td> </tr> <tr> <td>Trzeci nawrót</td> <td>1 (2,4%)</td> </tr> <tr> <td>Oporność na pierwszą indukcję</td> <td>1 (2,4%)</td> </tr> <tr> <td>Oporność na re-indukcję po</td> <td>2 (4,9%)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	N=41	Wiek [lata] (Me; zakres)	46 (18-75)	Meżczyźni (%) / Kobiety (%)	22 (53,7%) / 19 (46,3%)	Czas od pierwszej diagnozy [mies.] (Me; zakres)	14,7 (3,4-48,7)	<b>Status choroby</b>	<b>n (%)</b>	Pierwszy nawrót	21 (51,2%)	Drugi nawrót	15 (36,6%)	Trzeci nawrót	1 (2,4%)	Oporność na pierwszą indukcję	1 (2,4%)	Oporność na re-indukcję po	2 (4,9%)	<p>5 osób (12%) osiągnęło HI; 9 osób (22%) – stadium choroby stabilnej; HR osiągnęło 8 osób (współczynnik HR wyniósł 47% (31,5-63,9%); CHR osiągnęło 18 osób (45%), odpowiedź ze strony szpiku kostnego – 1 osoba (2%).</p> <p>17 osób bez MRD (42%) miało chromosom Ph+ (14 osób miało <math>\geq 20</math> metafaz; 3 osoby &lt;20 metafaz); 3 osoby uzyskały 0% komórek w metafazie i określono, że osiągnęły całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. 6 osób miało wykonana fluorescencyjną hybrydyzację in situ; a 14 – nie.</p> <p>Główną odpowiedź cytogenetyczną osiągnęło 20 osób (50%) a 32% - CCyR. Pacjenci z MRD wykazali CCyR przez cały okres badania.</p> <p>Mediana czasu przeżycia w grupie osób bez MRD wyniosła 5,2 mies. (3,2-8,3), a szacowany roczny współczynnik przeżycia wyniósł 27% (12,8-41,2) – tabela poniżej.</p>
Parametr	N=41																					
Wiek [lata] (Me; zakres)	46 (18-75)																					
Meżczyźni (%) / Kobiety (%)	22 (53,7%) / 19 (46,3%)																					
Czas od pierwszej diagnozy [mies.] (Me; zakres)	14,7 (3,4-48,7)																					
<b>Status choroby</b>	<b>n (%)</b>																					
Pierwszy nawrót	21 (51,2%)																					
Drugi nawrót	15 (36,6%)																					
Trzeci nawrót	1 (2,4%)																					
Oporność na pierwszą indukcję	1 (2,4%)																					
Oporność na re-indukcję po	2 (4,9%)																					

Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki																										
	<table border="1"> <tr> <td>osiągnięciu CR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MRD z początkiem nawrotu</td> <td>1 (2,4%)</td> </tr> <tr> <td><b>Wcześniejsza terapia</b></td> <td><b>n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Imatynib</td> <td>41 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>30 (73,2%)</td> </tr> <tr> <td>Cytarabina</td> <td>28 (68,3%)</td> </tr> <tr> <td>Cyklofosfamid</td> <td>22 (53,7%)</td> </tr> <tr> <td>Asparaginaza</td> <td>17 (41,5%)</td> </tr> <tr> <td><b>Status mutacji BCR-ABL</b></td> <td><b>n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Dostępne dane</td> <td>18 (43,9%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 mutacja</td> <td>8 (19,5%)</td> </tr> <tr> <td>Mutacja T315I</td> <td>3 (7,3%)</td> </tr> <tr> <td>Bez mutacji</td> <td>10 (24,4%)</td> </tr> </table>	osiągnięciu CR		MRD z początkiem nawrotu	1 (2,4%)	<b>Wcześniejsza terapia</b>	<b>n (%)</b>	Imatynib	41 (100%)	Metotreksat	30 (73,2%)	Cytarabina	28 (68,3%)	Cyklofosfamid	22 (53,7%)	Asparaginaza	17 (41,5%)	<b>Status mutacji BCR-ABL</b>	<b>n (%)</b>	Dostępne dane	18 (43,9%)	≥ 1 mutacja	8 (19,5%)	Mutacja T315I	3 (7,3%)	Bez mutacji	10 (24,4%)	 <p><b>Figure 1.</b> Kaplan–Meier estimate of overall survival.</p> <p>Wnioski Autorów badania: terapia nilotinibem okazała się skuteczna w większości opornych na imatynib klonów BCR-ABL i może być opcją leczenia dla pacjentów <i>heavily pretraeted</i> z ALL Ph+.</p>
osiągnięciu CR																												
MRD z początkiem nawrotu	1 (2,4%)																											
<b>Wcześniejsza terapia</b>	<b>n (%)</b>																											
Imatynib	41 (100%)																											
Metotreksat	30 (73,2%)																											
Cytarabina	28 (68,3%)																											
Cyklofosfamid	22 (53,7%)																											
Asparaginaza	17 (41,5%)																											
<b>Status mutacji BCR-ABL</b>	<b>n (%)</b>																											
Dostępne dane	18 (43,9%)																											
≥ 1 mutacja	8 (19,5%)																											
Mutacja T315I	3 (7,3%)																											
Bez mutacji	10 (24,4%)																											
<p>Opis przypadku pacjenta z ALL Ph+ po transplantacji szpiku kostnego i po terapii nilotinibem</p> <p>Publikacja: <i>Tiribelli</i> 2008</p>	<p>55-letni mężczyzna z ALL Ph+ i rearanżacją BCR-ABL z zaangażowaniem mózgu i oczu.</p>	<p>Pacjent <i>heavily pretreated</i> otrzymywał nilotinib w dawce 800 mg/dzień (2 dawki po 400 mg) z dobrą tolerancją (reakcje toksyczności 1 i 2 stopnia w postaci rumienia). Po 3 tygodniach leczenia zanotowano remisję morfologiczną i redukcję transkryptu fuzji BCR-ABL. Po 36 dniach od włączenia nilotinibu dodano DLI. Po 8 tygodniach od włączenia nilotinibu i 3 tygodniach od włączenia DLI zanotowano poprawę molekularną, a następnie całkowitą remisję z prawidłowymi wynikami badania morfologicznego i lekkim ale stabilnym podwyższeniem miana transaminaz i gammaglutamylotransferaz.</p>																										
<p><b>Grupa pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) n=6</b></p> <p>Analiza na podstawie</p>	<p>Pacjenci w zaawansowanej fazie przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia lub ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia, u których terapia imatynibem zakończyła się niepowodzeniem i rozpoczęli leczenie nilotinibem i dasatynibem jako część badań wielośrodkowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kompletna odpowiedź hematologiczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów);</li> <li>znaczna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 50% (3/6 pacjentów);</li> <li>kompletna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów);</li> <li>przeżycie całkowite OS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie</li> </ul>																										

Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki
<p>wieloośrodkowych badań klinicznych</p> <p><u>Publikacja:</u> Fava 2009</p> <p>Pacjenci w zaawansowanej fazie przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia lub ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia, u których terapia imatynibem zakończyła się niepowodzeniem i rozpoczęli leczenie nilotynibem i dasatynibem jako część badań wieloośrodkowych.</p>	<p>Mediana czasu obserwacji 17 miesięcy (1-45 miesięcy)</p>	<p>ALL Ph+: 13 miesięcy (33% w czasie obserwacji 2 lat);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji PFS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 2 miesiące (0% w czasie obserwacji 2 lata)</li> </ul>
<p>Badanie obserwacyjne, opis przypadku (jedna pacjentka)</p> <p><u>Publikacja:</u> Farnsworth 2012</p>	<p>54-letnia kobieta z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia</p>	<p>Włączono do terapii <b>nilotynib w dawce 800 mg</b> dziennie. Miesiąc później wykonano biopsję, która dała znacznie lepsze wyniki, lecz mimo to stwierdzono szczątkową ostrą białaczkę limfoblastyczną. Biopsja wykonana 2 miesiące później nie wykazała szczątkowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Biopsja wykonana po 5 mies. nie wykazała ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjentka nieprzerwanie cierpi na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, <b>dawka nilotynibu jest utrzymywana na poziomie 800 mg dziennie</b> – nie odnotowano toksyczności wymagającej modyfikacji dawki. <b>Pacjentka pozostaje wolna od objawów ostrej białaczki limfoblastycznej.</b></p>

Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki
Badanie obserwacyjne, opis przypadku (jedna pacjentka)  Publikacja: <i>Kang 2010</i>	23-letnia kobieta ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z chromosomem Filadelfia z zajęciem mózgu.	3 miesiące po rozpoczęciu terapii nilotynibem stwierdzono obniżoną wartość BCR/ABL. Terapia była dobrze tolerowana i przebiegała z obrzękiem w 1. stopniu. Obecnie po 9 miesiącach leczenia nilotynibem pacjentka jest w dobrej kondycji i nie obserwuje się BCR/ABL.
Badanie obserwacyjne, opis przypadku (jeden pacjent z ALL Ph+)  Publikacja: <i>Sekimizu 2013</i>	Opis przypadku 9-letni chłopiec objawami bólu brzucha, podwyższonym mianem białych krwinek ( $36,8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ – 92% limfoblastów) i karyotypem 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2), zdiagnozowany w kierunku ALL Ph+.	2 tygodnie od rozpoczęcia terapii nilotynibem osiągnięto CR i zmniejszył się poziom transkryptu fuzji BCR-ABL, bez efektów ubocznych. Następnie podawano hiper-CVAD + nilotynib, przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego a następnie schemat fludarabina + melfalan. Pacjent po 6 mies. od przeszczepu żyje z CR i niewykrywalnym poziomem transkryptu fuzji BCR-ABL.

#### 4.1.3. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tassigna zawierającego nilotynib przedstawiono dane z omówionych w części klinicznej badań, przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tassigna, a także przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych.

#### Informacje z uwzględnionych w części klinicznej badań

##### Publikacja *Usuki* 2012

U 1 osoby z ALL Ph+ zaraportowano poważne działanie niepożądane w postaci zapalenia mózgu, co było powodem odstąpienia od leczenia.

Inne działania niepożądane obejmowały:

- Niehematologiczne DN:

ból głowy (1 przypadek), nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby (2 przypadki), biegunka (1 przypadek), hipokaliemia (1 przypadek),

- Hematologiczne DN:

Leukopenia (4 przypadki), neutropenia (4 przypadki), trombocytopenia (3 przypadki), anemia (3 przypadki)

- Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych

podwyższony ALAT (1 przypadek).

Lek był generalnie dobrze tolerowany w dawce nieprzekraczającej 400 mg.

**Tabela 13. Działania niepożądane u pacjentów z ALL Ph+ przyjmujących nilotynib, uwzględnione w publikacji *Tojo* 2009**

Nowe lub pogorszenie się wyników badań laboratoryjnych st. 3-4	ALL Ph+ [N=7]
<b>Hematologia</b>	
WBC	3/6
neutrofile	3/6
limfocyty	2/6
PLT	2/6
Hb	4/7
<b>Biochemia</b>	
ALP	0/7
AST	1/7
ALT	1/7
bilirubina	0/7
amylaza	0/7
lipaza	0/7
hipofosfatemia	1/6
hiperglikemia	0/7
hipoglikemia	0/7

##### Publikacja *Ottmann* 2013

Zależne od terapii nilotynibem działania niepożądane zaraportowano u 83% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi DN były: nudności (29%), biegunka (19%), wymioty (15%). Niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u ≤5% pacjentów (najczęstszymi były: nudności 5% i bóle

kości 5%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi *de novo* lub pogorszającymi się do st. 3-4 były trombocytopenia (63%), neutropenia (43%), anemia (26%). Najczęstszymi nieprawidłowościami biochemicznymi st. 2-3 były: hipofosfatemia (22%), hiperbilirubinemia (15%), hiponatremia (15%) i obniżenie albumin (10%). Redukcja dawki i jej zaburzenia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych wystąpiły u odpowiednio 12% i 29% osób. Działania niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 8 osób (19%), w 3 przypadkach z powodu mielosupresji, a w 2 z powodu hiperbilirubinemii. 11 osób zmarło podczas leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia (żaden przypadek śmierci nie był związany z przyjmowaniem nilotinibu).

### **EMA, FDA i URPL**

Na stronach internetowych EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tassigna (nilotinib), jednakże na stronie FDA znaleziono informację z września 2013 r. nt. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tassigna (nilotinib) dotyczącą m.in.:

- możliwości wydłużenia odcinka QT (konieczność pomiaru poziomu elektrolitów, wapnia i magnezu);
- możliwości wystąpienia nagłego zgonu;
- możliwości podwyższenia poziomu lipaz w surowicy (pacjenci z przebyłym zapaleniem trzustki mogą być w grupie większego ryzyka);
- hepatotoksyczności (podwyższenie poziomu bilirubiny, ALT, AspAT i fosfatazy alkalicznej);
- interakcji z innymi lekami (inhibitory CYP3A4, leki antyarytmiczne i inne leki mogące wpływać na wydłużenie odcinka QT);
- interakcji z żywnością (biodostępność nilotinibu zwiększa się w przypadku przyjmowania go wraz z jedzeniem, stąd konieczność zastosowania min. 2 godz. przerwy);
- większej ekspozycji na nilotinib w przypadku upośledzenia funkcji wątroby.

**Należy jednak zauważyć, że są to działania niepożądane uwzględnione w ChPL.**

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182234.htm> (dostęp 13-12-2013 r.)

### **ChPL**

Odnotowane w badaniach działania niepożądane odzwierciedlają zapis charakterystyki produktu leczniczego Tassigna, zgodnie z którą najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi w fazie III badania pacjentów z nowo rozpoznaną CML były: wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej ( $< 10\%$  i  $\geq 5\%$ ), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. U 9% pacjentów leczenie zakończono z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 1% i <1% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

**Tabela 14. Niehematologiczne objawy niepożądane (z wyjątkiem zmian w wynikach badań laboratoryjnych) zaobserwowane u co najmniej 5% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu III fazy**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie [%]	Stopień 3-4 [%]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często*	Bóle głowy	16	1
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często*	Nudności	14	<1
	Często**	Zaparcie	10	0
		Biegunka	8	<1
		Wymioty	6	0
		Ból w nadbrzuszu	10	1
		Ból w jamie brzusznej	6	0
		Niestrawność	5	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często*	Wysypka	33	<1
		Świąd	18	<1
		Łysienie	10	0
		Suchość skóry	10	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często*	Ból mięśni	10	<1
	Często**	Ból stawów	8	<1
		Skurcze mięśni	9	0
		Ból kończyn	5	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często*	Zmęczenie	13	0
	Często**	Oslabienie	10	<1
		Obrzęki obwodowe	5	<1

\*bardzo często ( $\geq 1/10$ );

\*\*często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Uwzględniono również bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, umieszczone w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Stopień 3-4 odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych [n=279]**

Parametry hematologiczne [%]	
<b>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</b>	
Neutropenia	12
Trombocytopenia	10
Niedokrwistość	4
<b>Parametry biochemiczne</b>	
Zwiększone stężenie kreatyniny	0
Zwiększone stężenie lipazy	9
Zwiększona aktywność AspAT	1
Zwiększona aktywność AlAT	4
Hipofosfatemia	7
Zwiększone stężenie bilirubiny (całkowitej)	4



Następujące działania niepożądane zgłaszano w badaniu III fazy u mniej niż 5% pacjentów. Te działania niepożądane podano uwzględniając znaczenie kliniczne.

**Tabela 16. Działania niepożądane występujące u mniej niż 5% pacjentów**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>
Często: zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa).
Częstość nieznana: zakażenie wirusem opryszczki, kandydoza jamy ustnej, ropień podskórny, ropień odbytu, grzybica stóp.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Często: brodawczak skóry.
Częstość nieznana: brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: eozynofilia, limfopenia.
Niezbyt często: pancytopenia.
Częstość nieznana: neutropenia z gorączką.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>
Częstość nieznana: nadwrażliwość.
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>
Częstość nieznana: wtórna nadczynność przytarczyc.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo często: hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi).
Często: cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia.
Niezbyt często: hiperkaliemia, hipokalcemia, hipokaliemia, dyslipidemia, dna.
Częstość nieznana: hiperurykemia, hipoglikemia, zaburzenia apetytu.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>
Często: bezsenność, depresja, lęk.
Częstość nieznana: amnezja, dysforia.
Zaburzenia układu nerwowego
Często: zawroty głowy, niedoczulica, neuropatia obwodowa.
Niezbyt często: migrena, parestezje.
Częstość nieznana: omdlenie, drżenie, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg, przeczulica.
<b>Zaburzenia oka</b>
Często: swędzenie oczu, zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka).
Niezbyt często: obrzęk powiek, fotopsja, krwawienie do spojówek, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka).
Częstość nieznana: obrzęk wokół oczu, zapalenie powiek, ból oka, chorioretinopatia, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka, zamazane widzenie.
Zaburzenia ucha i błędnika
Często: zawroty głowy.
<b>Zaburzenia serca*</b>
Często: dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, bradykardia), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, kołatania serca.
Niezbyt często: sinica.
Częstość nieznana: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia, zaburzenia czynności rozkurczowej, blok lewej odnogi pęczka Hisa.
*zgłaszane w badaniu III fazy, w grupie przyjmującej dawki 300 mg dwa razy na dobę i (lub) 400 mg dwa razy na dobę
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>
Często: nadciśnienie, uderzenia gorąca.
Niezbyt często: miażdżyca zarostowa tętnic obwodowych, miażdżyca.
Częstość nieznana: krwiak.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>
Często: duszność, kaszel.

Niezbyt często: wysięk opłucnowy.
Częstość nieznana: duszność wysiłkowa, zapalenie opłucnej, krwawienie z nosa, ból części ustnej gardła. Zaburzenia żołądka i jelit
Często: rozdęcie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia.
Niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, wrażliwość zębów.
Częstość nieznana: wrzód przełyku, wrzód żołądka, ból przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzki krwawnicze, przepuklina rozworu przełykowego, krwotok odbytniczy, zapalenie dziąseł.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>
Bardzo często: hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi).
Często: zaburzenia czynności wątroby.
Niezbyt często: żółtaczką.
Częstość nieznana: toksyczne zapalenie wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>
Często: rumień, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczone i trądzikopodobne), nocne poty.
Niezbyt często: wysypka polekowa, ból skóry.
Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, wyprysk, pokrzywka, pęcherze, torbiele skórne, rozrost gruczołów łojowych, obrzęk twarzy, zanik skóry, przerost skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przebarwienia skóry, hiperkeratoza, łuszczyca.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>
Często: ból kości, ból pleców.
Niezbyt często: ból mięśniowo-szkieletowy, ból w boku, osłabienie mięśni.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>
Częstość nieznana: bolesne oddawanie moczu, częstomocz, nieprawidłowe zabarwienie moczu.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>
Niezbyt często: zaburzenia erekcji.
Częstość nieznana: ginekomastia, stwardnienie piersi, nadmierne obfite krwawienie miesiączkowe, obrzęk brodawek.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>
Często: gorączka, ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.
Niezbyt często: ból, dreszcze, odczucie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna), złe samopoczucie.
Częstość nieznana: obrzęk twarzy, obrzęki miejscowe.
<b>Badania diagnostyczne:</b>
Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy.
Często: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein (w tym lipoprotein o bardzo małej i o dużej gęstości).
Niezbyt często: zmniejszenie stężenia globulin.
Częstość nieznana: zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia peptydu C, zmniejszenie masy ciała.

Oznaczenia: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); częstość nieznana

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 17. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zasadności finansowania nilotynibu

Opinia	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.	Inne wskazania, w których możliwe jest (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej wraz z oszacowaniem liczby pacjentów w Polsce z tym wskazaniem.	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.	Czy znane są Panu dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach?
<p><u>Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak - KW w dziedzinie hematologii (woj. łódzkie)</u></p>	<p>„We wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (OBL) z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph) i genu BCR-ABL. Obecność tego chromosomu i genu istotnie pogarsza rokowanie. Zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: imatynibu, dasatynibu i nilotynibu pozwala uzyskać remisję choroby u większości chorych. Ze względu na możliwość mutacji kinazy BCR-ABL jest wskazana dostępność</p>	<p>brak</p>	<p>Jak w punkcie: „Argumenty za finansowaniem (...)”</p>	<p>„Przewlekła białaczka szpikowa (jest program lekowy)”</p>	<p>„Schematy wielolekowej chemioterapii + imatynib (ewentualnie dasatynib lub nilotynib a w przypadku oporności [na imatynib] nilotynib)”</p>	<p>„Schematy wielolekowej chemioterapii + imatynib (ewentualnie dasatynib lub nilotynib a w przypadku oporności [na imatynib] nilotynib)”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thomas D.A. : Challenging Cases in Acute Leukemia, Hematology 2007 (dostępne także na: <a href="http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2007/1/435.full.pdf">http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2007/1/435.full.pdf</a> dostęp 11-12-2013 r.). <b>Komentarz AOTM:</b> jest to artykuł poglądowy, niespełniający kryterium włączenia do raportu, jednakże w części dotyczącej nilotynibu odwołuje się do badania I/II fazy <i>Kantarjian 2006</i> włączonego do analizy klinicznej niniejszego raportu;</li> <li>• Fielding A.K.: How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Blood 116(18): 3409-3417 (dostępne także na: <a href="http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/18/3409.full.pdf+html">http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/18/3409.full.pdf+html</a> dostęp 11-12-2013 r.); <b>Komentarz AOTM:</b> jest to autorski wywiad, dotyczący</li> </ul>

Opinia	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.	Inne wskazania, w których możliwe jest (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej wraz z oszacowaniem liczby pacjentów w Polsce z tym wskazaniem.	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.	Czy znane są Panu dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach?
	wszystkich trzech inhibitorów (w zależności od profilu mutacji).”						<p>leczenia ALL Ph+ głównie imatynibem, niespełniający kryterium włączenia do raportu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lee H.J., Thompson J.E., Wang E.S., Wetzler M.: Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, <i>Cancer</i> 2001, 117(8): 1583-1593</li> </ul> <p><b>Komentarz AOTM:</b> jest to artykuł poglądowy, niespełniający kryterium włączenia do raportu, jednakże w części dotyczącej nilotynibu odwołuje się do badania I/II fazy <i>Kantarjian 2006</i> włączonego do analizy klinicznej niniejszego raportu oraz do innych publikacji nie spełniających kryterium włączenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fielding A.K.: Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, <i>Haematologica</i> 2010; 95(1)</li> </ul> <p><b>Komentarz AOTM:</b> jest to artykuł poglądowy, niespełniający kryterium włączenia do raportu dotyczący imatynibu.</p>

Opinia	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.	Inne wskazania, w których możliwe jest (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej wraz z oszacowaniem liczby pacjentów w Polsce z tym wskazaniem.	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.	Czy znane są Panu dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanych wskazaniach?
<p><u>Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski - KW w dziedzinie hematologii (woj. dolnośląskie)</u></p>	<p>„Jeśli zajdzie potrzeba finansowania tego leku, powinien być finansowany ze środków publicznych”</p>	<p>Jak „Argumenty za finansowaniem (...)”</p>	<p>„Obecnie nilotinib nie ma wskazań do leczenia w Ph+ ostrej białaczce limfoblastycznej, jedynie w zaleceniach NCCN [...] 2013 stosowanie tego leku można rozważyć przy mutacjach Y253H, E255K/V lub F359V/C/I, które pojawiają się przy oporności na imatinib”.</p>	<p>„Nilotinib stosuje się w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej Ph+ i wskazania są sprecyzowane w odpowiednich programach lekowych”.</p>	<p>brak</p>	<p>„Imatinibu literatura jest od dawna znana i opracowana”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NCCN 2013;</li> <li>• Ottmann: Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, <i>Leukemia</i> 2013;27: 1411-1413</li> </ul> <p><b>Komentarz AOTM:</b> uwzględnione w raporcie</p>

## 6. Kluczowe informacje i wnioski

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Tasigna (nilotyrib), kaps. twarde po 150 mg (op. 28 i 112 kaps.) i po 200 (op. 112) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 2 października 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: leku Tasigna we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

### Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna

C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawiają się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

### **Epidemiologia**

ALL występują często u dzieci, stanowiąc ok. 25% wszystkich nowotworów w wieku do 15 lat i ok. 75% wszystkich białaczek w tej grupie wiekowej.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. Szczyt zachorowań na ALL występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej. Pośród wszystkich zachorowań na ALL, około 80% stanowią rozrosty z komórek B. Wśród dzieci przewaga ALL z komórek B jest większa, stanowiąc 88% wszystkich białaczek limfoblastycznych. Na przestrzeni ostatnich lat stwierdza się wydłużenie czasu przeżycia chorych na ALL.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków).

Zdaniem KW w dziedzinie hematologii prof. dra hab. Kazimierza Kulickowskiego liczba osób z ALL Ph+ kwalifikująca się do leczenia nilotynibem w Polsce to ok. 50 osób.

### **Etiologia i patogeneza**

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników

zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

### **Leczenie i cele leczenia**

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 4 fazy: indukcji remisji, wczesnej konsolidacji, późnej intensyfikacji remisji, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowania podtrzymującego remisję. Całkowity czas trwania leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest jednakowy dla wszystkich pacjentów leczonych w ten sposób i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się nieco czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnił.

### **Oceniana technologia medyczna**

Nilotynib to silnie działający inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/22 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Maksymalne stężenie nilotynibu osiągnane jest po 3 h od podania doustnego. Po podaniu doustnym lek wchłania się w 30%. Lek wiąże się z białkami osocza *in vitro* w 98%. Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne: utlenianie i hydroksylację. Nilotynib metabolizowany jest głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8. Ponad 90% dawki usuwane jest w ciągu 7 dni z kałem.  $T_{0,5}$  w fazie eliminacji wynosi ok. 17 h.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jako część złożonego protokołu terapii, są inne inhibitory kinazy tyrozynowej – np. dasatynib.

### **Wyniki analizy klinicznej**

Wyniki skuteczności nilotynibu:

- z publikacji **Tojo 2009** i **Usuki 2012** (faza I/II badania): z 5 pacjentów bez MRD leczonych uprzednio imatynibem - 1 (20%) osiągnął odpowiedź hematologiczną. Pozostali 4 przerwali leczenie z powodu progresji choroby. 2 pacjentów z MRD osiągnęło odpowiedź hematologiczną.

Nilotynib może być skuteczny w leczeniu pacjentów z ALL Ph+;



- **Kantarjian 2006** (faza I badania): 1 z 10 pacjentów z ALL Ph+ osiągnął częściową odpowiedź hematologiczną. 1 z 3 pacjentów z ALL Ph+ i trwałymi molekularnymi objawami ALL osiągnął całkowitą molekularną remisję.  
Nilotynib u pacjentów opornych na imatynib z ALL Ph+ ma ograniczoną efektywność – tylko 2/13 osób osiągnęło odpowiedź na leczenie:
- **Ottmann 2013:** 5 osób (12%) osiągnęło HI; 9 osób (22%) – stadium choroby stabilnej; HR osiągnęło 8 osób (współczynnik HR wyniósł 47% [31,5-63,9%]); CHR osiągnęło 18 osób (45%), odpowiedź ze strony szpiku kostnego – 1 osoba (2%).  
17 osób bez MRD (42%) miało chromosom Ph+ (14 osób miało  $\geq 20$  metafaz; 3 osoby  $< 20$  metafaz); 3 osoby uzyskały 0% + metafaz i określono, że osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną.  
6 osób miało wykonana fluorescencyjną hybrydyzację in situ; a 14 – nie.  
Główną odpowiedź cytogenetyczną osiągnęło 20 osób (50%) a 32% - CCyR. Pacjenci z MRD wykazali CCyR przez cały okres badania.  
Mediana czasu przeżycia w grupie osób bez MRD wyniosła 5,2 mies. (3,2-8,3), a szacowany roczny współczynnik przeżycia wyniósł 27% (12,8-41,2). Terapia nilotynibem okazała się skuteczna w większości opornych na imatynib klonów BCR-ABL i może być opcją leczenia dla pacjentów *heavily pretraeted* z ALL Ph+.
- **Tiribelli 2008** (opis przypadku): po 8 tygodniach od włączenia nilotynibu i 3 tygodniach od włączenia DLI zanotowano poprawę molekularną, a następnie całkowitą remisję z prawidłowymi wynikami badania morfologicznego i lekkim ale stabilnym podwyższeniem miana transaminaz i gammaglutamylotransferaz;
- **Fava 2009** (analiza na podstawie wielośrodkowych badań klinicznych): kompletna odpowiedź hematologiczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów); znaczna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 50% (3/6 pacjentów); kompletna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów); przeżycie całkowite OS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 13 miesięcy (33% w czasie obserwacji 2 lat); przeżycie wolne od progresji PFS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 2 miesiące (0% w czasie obserwacji 2 lata);
- **Farnsworth 2012** (opis przypadku): nilotynib podawany w dawce 800 mg dziennie. Miesiąc później wykonano biopsję, która dała znacznie lepsze wyniki, lecz mimo to stwierdzono szczytkową ostrą białaczkę limfoblastyczną. Biopsja wykonana 2 miesiące później nie wykazała szczytkowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Biopsja wykonana po 5 mies. nie wykazała ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjentka nieprzerwanie cierpi na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, dawka nilotybinu jest utrzymywana na poziomie 800 mg dziennie – nie odnotowano toksyczności wymagającej modyfikacji dawki. Pacjentka pozostaje wolna od objawów ostrej białaczki limfoblastycznej.
- **Kang 2010** (opis przypadku): 3 miesiące po rozpoczęciu terapii nilotynibem stwierdzono obniżoną wartość BCR/ABL. Terapia była dobrze tolerowana i przebiegała z obrzękiem w 1. stopniu. Obecnie po 9 miesiącach leczenia nilotynibem pacjentka jest w dobrej kondycji i nie obserwuje się BCR/ABL.

- **Sekimizu 2013** (opis przypadku 9-letniego chłopca): 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii nilotynibem osiągnięto CR i zmniejszył się poziom transkryptu fuzji BCR-ABL, bez efektów ubocznych. Następnie podawano hiper-CVAD + nilotynib, przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego a następnie schemat fludarabina + melfalan. Pacjent po 6 mies. od przeszczepu żyje z CR i niewykrywalnym poziomem transkryptu fuzji BCR-ABL.

### **Bezpieczeństwo**

Stosowanie leku Tasigna (nilotynib) związane jest z występowaniem działań niepożądanych wśród których najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) niehematologicznymi są: wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej ( $< 10\%$  i  $\geq 5\%$ ), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. U 9% pacjentów leczenie zakończono z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 1% i  $< 1\%$  pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

### **Rekomendacje kliniczne**

W wytycznych PUO z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce nilotynib jest podawany w przypadku oporności na imatynib. W wytycznych PBCRN wskazano na możliwość stosowania nilotynibu w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Wytyczne NCCN 2013 podobnie wskazują na możliwość zastosowania nilotynibu (lub dasatynibu) w przypadku opornej/nawracającej ALL Ph+.

### **Rekomendacje finansowe**

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji finansowych opowiadających się za finansowaniem produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) we wskazaniach zgodnych z ChPL.

### **Dane NFZ**

Wg danych przekazanych przez NFZ:

- w 2012 r. wystąpiono z 3 wnioskami o refundację nilotynibu (liczba zgód: 1) na łączną wartość 223 390,00 zł;

- w 2013 r. wystąpiono z 2 wnioskami o refundację nilotynibu (liczba zgód: 2) na łączną wartość 289 819,28 zł.

- 

#### **Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich**

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak - KW w dziedzinie hematologii - opowiedział się za finansowaniem nilotynibu we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph) i genu BCR-ABL.

Zdaniem Pana Profesora: „Zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: imatynibu, dasatynibu i nilotynibu pozwala uzyskać remisję choroby u większości chorych. Ze względu na możliwość mutacji kinazy BCR-ABL jest wskazana dostępność wszystkich trzech inhibitorów (w zależności od profilu mutacji).”

Prof. dr. hab. Kazimierz Kulczkowski – KW w dziedzinie hematologii – opowiedział się za finansowaniem nilotynibu w razie potrzeb.

Zdaniem Pana Profesora pomimo, że nilotynib nie ma wskazań u chorych z ostrą białaczką szpikową Ph+, to jego użycie w przypadkach mutacji powodujących oporność na imatynib dopuszczają wytyczne NCCN 2013

## 7. Piśmiennictwo

- ACS 2013** Wytoczne American Cancer Society 2013: Leukemia – Acute Lymphocytic (Adults)  
**ChPL Tassigna** Charakterystyka produktu Leczniczego Tassigna  
**Clinicaltrials.gov** <http://www.clinicaltrials.gov> (dostęp: 11-12-2013 r.)  
**deRemer 2008** DeRemer D.L., Ustun C., Natarajan K.: Nilotinib: A second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia, *Clinical Therapeutics*. 30 (11) (pp 1956-1975), 2008.
- Farnsworth 2012** Farnsworth P., Ward D., Reddy V.: Persistent complete molecular remission after nilotinib and graft-versus-leukemia effect in an acute lymphoblastic leukemia patient with cytogenetic relapse after allogeneic stem cell transplantation, *Experimental Hematology & Oncology* 2012, 1:29
- Fava 2009** Fava C., Kantarjian H.M., Jabbour E., O'Brien S., Jain N., Rios M.B., Garcia-Manero G., Ravandi F., Verstovsek S., Borthakur G., Shan J., Cortes J.: Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase, *Blood*. 113 (21) (pp 5058-5063), 2009
- FDA 2013** <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182234.htm> (dostęp 13-12-2013 r.)  
**Fielding 2010** Fielding A.K.: How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Blood* 2010; 116(18): 3409-3417 (dostępne także na : <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/18/3409.full.pdf+html> dostęp 11-12-2013 r.);  
**Fielding 2009** Fielding A.K.: Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica* 2010; 95(1)
- Gil 2006** Gil L., Styczyński J., Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi, *Acta Haematologica Polonica* 2006, 37, nr 2 s. 185–201
- HAS 2008** Rekomendacja finansowa HAS z 2008 r. dla produktu leczniczego Tassigna (nilotinib) 200 mg  
**HAS 2011** Rekomendacja finansowa HAS z 2011 r. dla produktu leczniczego Tassigna (nilotinib) 150 i 200 mg  
**Kang 2010** Kang B.W., Moon J.H., Chae Y.S., Kim J.G., Kim S.-N., Sohn S.K.: Pre-emptive treatment with nilotinib after second allogeneic transplantation in a Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patient with high risk of relapse, *Acta Haematologica*. 123 (4) (pp 242-247), 2010.
- Kantarjian 2006** Kantarjian H., Giles F., Wunderle L., Bhalla K., O'Brien S., Wassmann B., Tanaka C., Manley P., Rae P., Mietlowski W., Bochinski K., Hochhaus A., Griffin J.D., Hoelzer D., Albitar M., Dugan M., Cortes J., M.D., Alland L., Ottmann O.G.: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL, *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
- Kantarjian 2007** Kantarjian H., Giles F., Gattermann N., Bhalla K., Alimena G., Palandri F., Ossenkoppele G.J., Nicolini F-E., O'Brien S.G., Litzow M., Bhatia R., Cervantes F., Haque A., Shou Y., Resta D.J., Weitzman A., Hochhaus A., le Coutre P.: Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance, *Blood* 2007 110: 3540-3546
- Korespondencja z MZ** korespondencja z dnia 06.11.2013 r. pismo znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13;  
**Korespondencja z NFZ** korespondencja z dnia 2 października 2013 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13  
**Krawczyk-Kuliś 2001** korespondencja z dnia 12.11.2013 r. znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/AIA  
**Krawczyk-Kuliś 2001** Krawczyk-Kuliś M., Kyrz-Krzemień S., Ostra białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, s. 585-591
- La Rosee 2008** La Rosée P., Holm-Eriksen S., König H., Härtel N., Ernst T., Debatin J. Mueller M.C., Erben P., Binckebanck A., Wunderle L., Shou Y., Dugan M., Hehlmann R., Ottmann O.G., Hochhaus A.: Phospho-CRKL monitoring for the assessment of BCR-ABL activity in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia or Ph+ acute lymphoblastic leukemia patients treated with nilotinib, *Haematologica*. 2008 May;93(5):765-9
- Lee 2001** Lee H.J., Thompson J.E., Wang E.S., Wetzler M.: Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, *Cancer* 2001, 117(8): 1583-1593
- McFarland 2009** McFarland K.L., Wetzstein G.A.: Chronic myeloid leukemia therapy: Focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors, *Cancer Control*. 16 (2) (pp 132-140), 2009.
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Acute Lymphoblastic leukemia v.2.2013  
**NCI 2013** Wytoczne Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/Page5#Section%201092> (dostęp 11-12-2013 r.)
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie MZ ws. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
- Opinia eksperta** Opinia KW prof. dra hab. n. med. T. Robaka z dnia 09.12.2013 r.  
**Opinia eksperta** Opinia KW prof. dra hab. Kazimierza Kulickowskiego  
**Ottmann 2009** Ottmann O.G., Pfeifer H.: First-line treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults, *Current Opinion in Oncology*. 21 (SUPPL. 1) (pp S43-S46), 2009
- Ottmann 2009 (2)** Ottmann O.G., Pfeifer H.: Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL), *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. (pp 371-381)
- Ottmann 2013** Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia* 2013;27: 1411-1413
- PBAC 2011** Rekomendacja finansowa dla produktu leczniczego Tassigna 150 mg  
**PBAC 2011** Rekomendacja finansowa dla produktu leczniczego Tassigna 200 mg  
**PBCRN 2011** Pan Birmingham NHS Cancer Network, Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, Version 2.0, 2011

- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011r. - Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Krzakowski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory wieku dziecięcego. Via Medica Warszawa 2009, s. 626 -636.
- Quintas-Cardama 2009** Quintas-Cardama A., Tong W., Manshoury T., Vega F., Lennon P.A., Cools J., Gilliland D.G., Lee F., Cortes J., Kantarjian H., Garcia-Manero G.: Activity of tyrosine kinase inhibitors against human NUP214-ABL1-positive T cell malignancies, *Leukemia*. 22 (6) (pp 1117-1124), 2008.
- Rekomendacja Prezesa AOTM nr 62/2012** Rekomendacja nr 62/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. ws. produktu leczniczego Tasigna
- Sekimizu 2013** Sekimizu M, Yamashita Y, Ueki H., Akita N., Hattori H., Maeda M., Horibe K.: Nilotinib monotherapy induced complete remission in pediatric Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to imatinib and dasatinib, *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov 1
- SMC 2008** Rekomendacja finansowa dla produktu leczniczego Tasigna 200 mg
- SMC 2011** Rekomendacja finansowa dla produktu leczniczego Tasigna 150 mg
- Soverini 2009** Soverini S., Gnani A., Colarossi S., Castagnetti F., Abruzzese E., Paolini S., Merante S., Orlandi E., de Matteis S., Gozzini A., Iacobucci I., Palandri F., Gugliotta G., Papayannidis C., Poerio A., Amabile M., Cilloni D., Rosti G., Baccarani M., Martinelli G.: Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors, *Blood*. 114 (10) (pp 2168-2171), 2009.
- Stanowisko RP nr 76/2012** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2012 z dnia 10 września 2012 r. ws. produktu leczniczego Tasigna
- Thomas 2007** Thomas D.A. : Challenging Cases in Acute Leukemia, *Hematology* 2007 (dostępne także na: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2007/1/435.full.pdf> dostęp 11-12-2013 r.).
- Tiribelli 2008** Tiribelli M., Sperotto A., Candoni A., Simeone E., Buttignol S., Fanin R.: Nilotinib and donor lymphocyte infusion in the treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) relapsing after allogeneic stem cell transplantation and resistant to imatinib, *Leuk Res*. 2009 Jan;33(1):174-7
- Tojo 2009** Tojo A., Usuki K., Urabe A., Maeda Y., Kobayashi Y., Jinnai I., Ohyashiki K., Nishimura M., Kawaguchi T., Tanaka H., Miyamura K., Miyazaki Y., Hughes T., Branford S., Okamoto S., Ishikawa J., Okada M., Usui N., Tani H., Amagasaki T., Natori H., Naoe T. : Nilotinib and donor lymphocyte infusion in the treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) relapsing after allogeneic stem cell transplantation and resistant to imatinib, *Int J Hematol*. 2009 Jun;89(5):679-88
- Usuki 2012** Usuki K., Tojo A., Maeda Y., Kobayashi Y., Matsuda A., Ohyashiki K., Nakaseko C., Kawaguchi T., Tanaka H., Miyamura K., Miyazaki Y., Okamoto S., Oritani K., Okada M., Usui N., Nagai T., Amagasaki T., Wanajo A., Naoe T.: Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study, *Int J Hematol*. 2012 Apr;95(4):409-19.
- Verstovsek 2005** Verstovsek S., Golemovic M., Kantarjian H., Manshoury T., Estrov Z., Manley P., Sun T., Arlinghaus R.B., Alland L., Dugan M., Cortes J., Giles F., Beran M.: AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of p190 Bcr-Abl activation and of in vitro proliferation of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia cells, *Cancer*. 104 (6) (pp 1230-1236), 2005.

## **8. Załączniki**

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 2 października 2013 r. MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 6 listopada 2013 r znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13
- Załącznik 3.** Opinie ekspertów
- Załącznik 4.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 5.** Strategie wyszukiwania publikacji
- Załącznik 6.** Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań
- Załącznik 7.** Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy