



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie ponatynibem ostrej białaczki
limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)
(ICD-10 C91.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.14.2016

Data ukończenia: 24 czerwca 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ARIAD Pharma Ltd.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem ARIAD Pharma Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: ARIAD Pharma Ltd.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ABL1	gen ABL1 położony na chromosomie 9
ADRs	działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
ALL(Ph+)	ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (<i>Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
alloSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra Białaczka Szpikowa (<i>Acute Myelogenous Leukemia</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
autoSCT	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	walijska agencja HTA (<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BCR	gen BCR położony na chromosomie 22 (<i>Break Point Cluster Region</i>)
BOZU	bozutynib
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete cytogenetic response</i>)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (<i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (<i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>)
CML	przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CML-AP	przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Accelerated Phase</i>)
CML-BP	przewlekła białaczka szpikowa w fazie kryzy blastycznej (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Blast Phase</i>)
CML-CP	przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Chronic Phase</i>)
CR	remisja całkowita (<i>Complete remission</i>)
CT	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAZA	dazatynib
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	skala sprawności wg Wschodniej Grupy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)

EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLAM	schemat chemioterapii oparty na fludarabinie, cytarabinie i mitoksantronie
GRADE	skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	iloraz hazardów (<i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)
hyper-CVAD	schemat chemioterapii oparty na cyklofosfamidzie, winkrystynie, doksorubicynie oraz deksametazonie
IC50	stężenie hamujące leku (tj. stężenie, przy którym proliferacja komórek nowotworowych zostaje zahamowana o 50% (<i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i>))
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>)
IMA	imatynib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MaHR	większa odpowiedź hematologiczna (<i>Major haematological response</i>)
mc	masa ciała
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Major cytogenetic response</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MHRA	agencja rejestrująca produkty lecznicze i leki w Wielkiej Brytanii (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	narodowa sieć ośrodków onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NEL	brak dowodów białaczki (<i>No evidence of Leukemia</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NILO	nilotynib
nM	nanomol (<i>jednostka liczności cząsteczek</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (<i>number needed to treat</i>)
OB	okres obserwacji
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PACE	akronim badania klinicznego (<i>Ponatinib Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [ALL] and CML Evaluation</i>)
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	australijaska agencja HTA dla Leków (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Partial cytogenetic response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
Ph	chromosom Filadelfia (<i>Philadelphia chromosome</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PONA	ponatynib
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (<i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (<i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (<i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Stem cell transplantation</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków, agencja HTA dla leków (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine kinase inhibitors</i>)
TLV	Szwedzka agencja HTA (<i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	63
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	63
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów.....	63
12.	Kluczowe informacje i wnioski	64
13.	Źródła.....	67
14.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.04.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.91.2016.3.DJ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Iclusig (ponatynib), tabl. powl., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613;
 - Iclusig (ponatynib), tabl. powl., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637.
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Iclusig (ponatynib), 15 mg, 60 tabl. -
 - Iclusig (ponatynib), 45 mg, 30 tabl. -
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead , Surrey, KT22 9AD, Wielka Brytania

Wnioskodawca

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead , Surrey, KT22 9AD, Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.04.2016, znak PLA.4600.91.2016.3.DJ (data wpływu do AOTMiT 19.04.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613;
- Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.05.2016, znak OT.4351.14.2016.TI.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.185.2016.10.BR z dnia 23.05.2016 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji przez Ministerstwo Zdrowia w dniach 15.06.2016 r. oraz 23.06.2016 r. odpowiednio pismem znak PLR.4600.185.2016.11.BR z dnia 15.06.2016 r. oraz pismem znak PLR.4600.185.2016.12.BRz dnia 23.06.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDAKTOWANE], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Analiza ekonomiczna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDAKTOWANE], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2016.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDAKTOWANE], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDAKTOWANE], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Iclusig (ponatyn b), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613 Iclusig (ponatyn b), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637
Kod ATC	L01XE24
Substancja czynna	ponatynib
Wnioskowane wskazanie	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie. Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatyn bu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi. <u>Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).</u>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ponatynib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC50 wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. Ponatynib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC50 poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

Źródło: ChPL Iclusig

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 lipca 2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przelomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub imatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
Status leku sierocego	TAK

Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone jest symbolem czarnego trójkąta).
---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Źródło: ChPL Iclusig

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

Produkt leczniczy Iclusig został dopuszczony do obrotu w wyżej wspomnianych wskazaniach na podstawie odsetek odpowiedzi na leczenie odnotowanych w międzynarodowym wielośrodowym badaniu II fazy prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie, podzielonej na kohorty w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I.

Brak jest porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji.

W raporcie EMA oceniającym zasadność wniosku o dopuszczenie produktu Iclusig do stosowania w przywołanych wyżej wskazaniach, CHMP zaznacza, że w przypadku pacjentów z CML, czy Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) w ramach drugiej linii terapii dazatynibem lub nilotynibem, możliwe do zastosowania terapie są ograniczone, a wyniki słabe.

Pacjenci z mutacją T315I wykazują oporność na dostępne terapie TKI (tj. imatynib, dazatynib oraz nilotynib).

Obie wyżej wspomniane grupy zostały poddane analizie w ramach badań załączonych w ramach uzasadnienia złożonego do EMA wniosku o dopuszczenie produktu leczniczego Iclusig do obrotu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w CP-CML była większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR), co obejmowało pełną lub częściową odpowiedź cytogenetyczną (CCyR i PCyR). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w CP-CML były: pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) i większa odpowiedź molekularna (MMR).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR), zdefiniowana jako pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak dowodów białaczki (NEL). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL były MCyR i MMR.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności dla wszystkich pacjentów obejmowały potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i ogólną przeżywalność.

Wyniki badania II fazy w ocenie CHMP były spójne z i potwierdziły wstępne wyniki działania ponatynibu otrzymane w badaniu I fazy. Wielkość odsetek odpowiedzi wykazana w obu badaniach została uznana za istotną klinicznie, w szczególności, jednak nie tylko, w przypadku pacjentów CML z mutacją T315I.

Ponatynib wykazał w ocenie CHMP skuteczność u wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z białaczką Ph+ w każdym stadium choroby, m.in. pacjentów po zastosowaniu dazatynibu/ nilotynibu w ramach II lub dalszej linii leczenia TKI; a także u pacjentów z mutacją T315I.

Ze względu na brak szczegółowych badań, w ocenie CHMP podkreśla się potrzebę dodatkowych danych dotyczących: wpływu leku na wydłużenie odcinka QT, występowanie hipofosfatemii i podobnych objawów, interakcji wynikających z mechanizmu eliminacji leku z organizmu, bezpieczeństwa stosowania w populacji z niewydolnością nerek, jednym z warunków dopuszczenia produktu do obrotu jest populacji z niewydolnością nerek. Działania mające na celu minimalizację ryzyka stosowania ujęte zostały w przyjętym dla danego leku planie zarządzania ryzykiem.

W swojej ocenie CHMP zaznacza, że w przedłożonym badaniu, uczestniczyło niewielu pacjentów bez mutacji, którzy otrzymywali wyłącznie jedną linię terapii dazatynibem albo nilotynibem. Jednak mając na uwadze szerszy zakres działania dazatynibu oraz nilotynibu, terapia imatynibem po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia jednym z ww. TKI uznane jest za niewłaściwe. Tym samym zastosowanie ponatynibu w tej populacji stanowiłoby uzasadnioną opcję terapeutyczną, co znalazła odzwierciedlenie w ujęciu wskazania rejestracyjnego.

W swojej ocenie stosunku korzyści do ryzyka CHMP uznała, że wśród populacji pacjentów, obejmujących pacjentów z mutacją T315I, lub pacjentów opornych na leczenie dazatynibem/ nilotynibem, korzyści zdrowotne z zastosowania wnioskowanej technologii są istotne klinicznie i przeważają na potencjalnym ryzykiem stosowania, które zdaniem Komitetu wydaje się w znacznym stopniu możliwe do ograniczenia. O takim samym stosunku korzyści do ryzyka można zdaniem CHMP wnioskować w odniesieniu do pacjentów nietolerujących dazatynibu czy nilotynibu, dla których zastosowanie w następnej kolejności imatynibu jest klinicznie niewłaściwe. Mimo, że pacjenci z Ph+ ALL leczeni wcześniej nilotynibem byli uwzględnieni w badaniu uzasadniającym dopuszczenie produktu Iclusig do stosowania m.in. w ww. wskazaniu, należy mieć na uwadze,

że nilotynib nie jest dopuszczony do leczenia Ph+ ALL, co zostało odzwierciedlone w ostatecznych zapisach charakterystyki produktu leczniczego.

Źródło: Iclusig CHMP assessment report EMA/CHMP/220290/2013

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Iclusig (ponatynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu były natomiast inne produkty lecznicze należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. W 2014 roku przedmiotem oceny AOTMiT były preparaty Meaxin (imatynib) oraz Sprycel (dazatynib). Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, wydał pozytywne stanowisko dla substancji czynnej imatynib natomiast negatywną opinię dla substancji czynnej dazatynib we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Iclusig (ponatyn b), 15 mg, 60 tabl. - ██████████; Iclusig (ponatyn b), 45 mg, 30 tabl. - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”.
Poziom odpłatności	Lek dostępny bezpłatnie.
Grupa limitowa	Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej, w której znajdują się oba opakowania preparatu Iclusig.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka polegający ██████████

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Preparat Iclusig (ponatynib) stosowany we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji do leczenia ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej, u których: 1. nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzono utrzymywanie się dodatniej minimalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania dazatyn bu lub 2. wystąpiła wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania dazatynibu lub 3. na dowolnym etapie leczenia stwierdzono nietolerancję dazatyn bu uniemożliwiającą jego dalsze stosowanie lub 4. na dowolnym etapie leczenia stwierdzono wystąpienie mutacji T315I genu BCR-ABL.

Określenie czasu leczenia w programie	1. u wszystkich chorych leczonych ponatynibem należy dążyć do wykonania możliwie szybko transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego; leczenie ponatynibem należy zakończyć przed transplantacją, 2. w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.
Kryteria wyłączenia z programu	1. u chorych włączonych z powodu oporności na dazatynib lub nawrotu hematologicznego – brak całkowitej remisji po 3 miesiącach leczenia ponatynibem, 2. wystąpienie objawów nietolerancji ponatynibu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, 3. progresja choroby w trakcie leczenia ponatynibem.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym (tj. ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I).

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Preparaty TKI aktualnie finansowane ze środków publicznych u pacjentów z ALL zakwalifikowane są do 2 odrębnych grup limitowych:

- 1059.0, Dazatynib;
- 1064.1, Imatynib-2.

Biorąc pod uwagę fakt, iż lek Iclusig charakteryzuje się odmiennym wskazaniem do stosowania (zawężonym w stosunku do uprzednio dostępnych TKI) i odmiennymi proponowanymi wskazaniem refundacyjnymi, podmiot odpowiedzialny wnioskuje o utworzenie odrębnej grupy limitowej dla przedmiotowej technologii.

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich. Należy jednakże podkreślić, że propozycja RSS przedstawiona została tylko dla preparatu Iclusig w dawce 45 mg, natomiast dla dawki 15 mg wnioskodawca nie zaproponował RSS.

3.2. Problem zdrowotny

C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

ALL Ph+

Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych

receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Źródła: Giebel 2013, Hołowiecki 2011, Krzakowski 2013, Gajewski 2013

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

Częstość występowania podtypu ALL Ph(+) zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph(+) na terenie Polski są niedostępne. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 na terenie Polski roku wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczkę limfoblastyczną (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Zgodnie z danymi Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych powstałemu z inicjatywy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w 2003 roku, w latach 2004-2006 zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki.

Źródło: Giebel 2013, Giebel 2011, Krajowy Rejestr Nowotworów, Seferyńska 2007

Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL/LBL jest nieznana. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL/LBL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu.

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bladeści powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Objawy kliniczne

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku.
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia.
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bladeść, 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.

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL.

Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych.

Źródło: Giebel 2013 Hołowiecki 2011, Gajewski 2013, Krzakowski 2013

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL) lub w narządach i tkankach pozaszpikowych (LBL). Badanie cytologiczne krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych dlatego też, konieczne jest potwierdzenie za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia (Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). Wykrycie transkryptu *BCR-ABL* oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego.

Źródło: Giebel 2013

Rokowanie

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph⁺ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph⁺ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission).

Rokowanie chorych na ALL Ph⁺ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), specyficznie wiozących się z produktem genu fuzyjnego *BCR-ABL1*. Według PTOK 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph⁺ i ALL Ph⁻ są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Źródło: Giebel 2013, Giebel 2011

Leczenie i cele leczenia

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rodzaj i intensywność terapii zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesnej obecności innych chorób, np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków, w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

U chorych na ALL Ph⁺ obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph⁺ poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

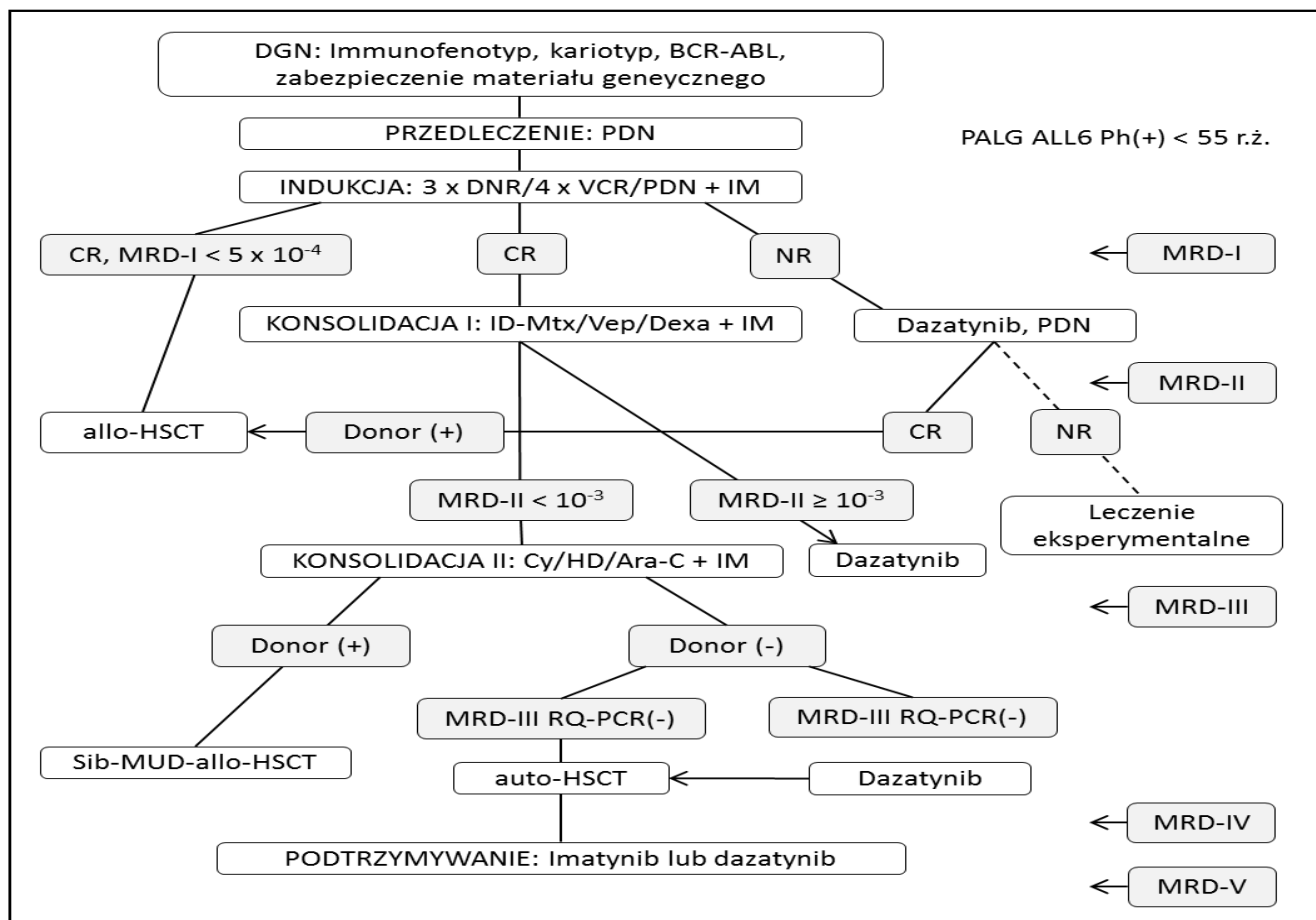
Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1.–28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m² w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja I: metotreksat i.v. 500 mg/m² w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 x 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100–140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji).

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 x 15 mg co 6 godz.



Rysunek 1. Schemat PALG ALL6 leczenia ALL Ph+ u pacjentów w wieku < 55.r.ż.

Cy/HD-Ara-C – cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; DAZA – dazatynib; DEXA – deksametazon; DNR – daunorubicyna; ID-Mtx – pośrednie dawki metotreksatu; IMA – imatynib; NR – brak remisji; PDN – prednizon; RQ-PCR – ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; Sib/MUD – dawca spokrewniony/niespokrewniony zgodny; VCR – winkrystyna; Vep – wepezyd

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach –5. do –1.

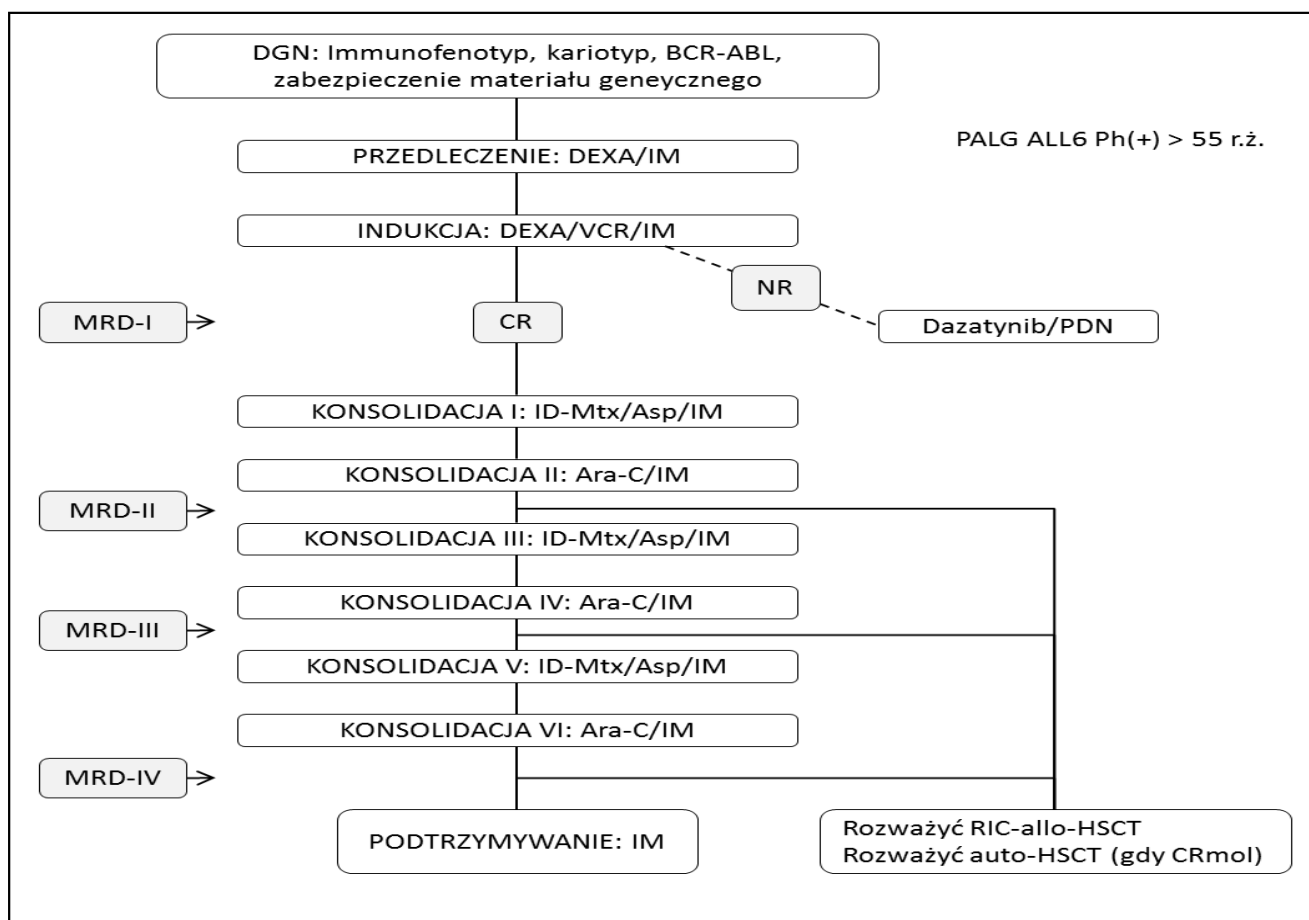
Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m² w dniach 1., 2., 8.–11., 15.–18., 22.–25.; winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja I, III, V: metotreksat i.v. 1000 mg/m² (> 70. rż. 500 mg/m²) w dniu 1.; asparaginaza i.v. 10 000 j.m./m² w dniu 2.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 3., 5. (> 70. rż. 500 mg/m²); imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Podtrzymywanie: imatynib p.o. 600 mg dziennie.

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 x 15 mg co 6 godz.



Rysunek 2. Schemat PALG ALL6 leczenia ALL Ph+ u pacjentów w wieku > 55.r.ż.

Ara-C –cytarabina; Asp – asparaginaza; CRmol – remisja molekularna; DEXA – deksametazon; DNR – daunorubicyna; ID-Mtx i pośrednie dawki metotreksatu; NR – brak remisji; PDN – prednizon; RIC-alloSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym.

Źródło: Krzakowski 2013, Gibel 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C91.0 „Ostra białaczka limfoblastyczna” w latach 2012 – 2016* (z podziałem na lata).

Lata	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)
2012	1 534
2013	1 572
2014	1 563
2015	1 536
2016*	542

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I, II

Źródło: dane NFZ z dnia: 31/05/2016 - 01/06/2016

Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których zastosowano program lekowy: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)” w latach 2015** – 2016* (z podziałem na lata) wraz z informacją dotyczącą kosztów refundacji substancji czynnej dazatynib w ww. programie lekowym.

Lata	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Koszt refundacji substancji czynnej dazatynib
2015**	47	2 713 747,51
2016*	34	609 924,08

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I, II.

** - dane dotyczące programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)” obejmują okres od początku funkcjonowania ww. programu lekowego tj. od kwietnia 2015

Źródło: dane NFZ z dnia: 31/05/2016 - 01/06/2016

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 9 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania klinicznego w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+).

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne, wskazują, że u chorych z ALL(Ph+) należy stosować leki z grupy TKI w skojarzeniu z chemioterapią, przy czym jako 1. linię terapii wskazywany jest imatynib. W kolejnych liniach terapii, po stwierdzeniu progresji/nietolerancji na imatynib, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania dazatynibu, nilotynibu, ponatynibu oraz bozutynibu. Wszystkie wytyczne podkreślają, iż u kwalifikujących się pacjentów (tj. chorych, u których osiągnięto CR), należy rozważyć przeprowadzenie przeszczepu allogenicznego, po którym zalecana jest terapia podtrzymująca za pomocą leków z grupy TKI.

Ponadto rekomendacje NCCN 2014 oraz NHS 2014 wskazują, że u pacjentów ALL z Ph+ z mutacją T315I rekomendowane jest zastosowanie ponatynibu.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</p> <p>PALG 2012 (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych)</p>	<p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatyn bu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>W Polsce aktualnie stosuje się program oznaczony akronimem PALG ALL6. Postępowanie ma charakter radykalny i typowo obejmuje 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3}. W przypadku braku wystąpienia remisji zalecane jest podanie dazatyn bu lub prednizonu. Następnym celem jest leczenie konsolidacyjne a w efekcie utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. U pacjentów u których poziom MRD wynosi więcej niż 10^{-3} rekomendowane jest podanie dazatynibu. Po niej następuje leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Dazatynib jest również zalecany do stosowania w terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania ponatynibu we wnioskowanej populacji. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatyn bem. W protokole leczenia chorych na ALL Ph(+) poniżej 55 r.ż, zawarto jedynie informację, że w przypadku braku remisji po zastosowaniu dazatynibu w II linii leczenia indukcyjnego, należy zastosować leczenie eksperymentalne.</p>
<p>NCI 2015 (National Cancer Institute)</p>	<p><u>Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotem ALL</u></p> <p>Standardowe opcje terapeutyczne dla dorosłych w przypadku niepowodzenia imatynibu stosowanego w erapii 1. linii, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapię (reindukcja a następnie allogeniczny przeszczep szpiku kostnego – alloBMT). • paliatywną radioterapię (dla pacjentów z objawowym nawrotem). • dazatynib (dla pacjentów z chromosomem Philadelphia). <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania ponatynibu we wnioskowanej populacji. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p>
<p>ASCO 2016 (American Society of Clinical Oncology)</p>	<p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <p>Pacjentom z dodatnim chromosomem Ph+ zalecana jest terapia celowana wraz ze standardową chemioterapią z zastosowaniem: imatynibu, dazatynibu, nilotyn bu oraz ponatynibu.</p> <p>Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p>
<p>ACC 2014 (MD Anderson Cancer Centre)</p>	<p>Wytyczne rekomendują w leczeniu pacjentów z ALL z Ph+ zastosowanie schematu chemioterapii Hyper-CVAD* + dasatynib +/- rutyksymab</p> <p>W badaniach klinicznych rozważane są ponadto schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD(cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) + ponatynib +/- rutyksymab, • Hyper-CMAD (cyklofosamid, liposomalna winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon)+ dasatynib (lub imatyn b) +/- rutyksymab. <p>W przypadku uzyskania remisji zalecany jest allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p>

<p>ACS 2016 (American Cancer Society)</p>	<p><u>Główne rodzaje leczenia stosowane w ALL:</u></p> <p>1. Chemoterapia</p> <p>Najpowszechniej stosowanymi lekami są: winkrystyna, liposomalna winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, L-asparaginazy, PEG-L-asparaginazy, etopozyd, tenipozyd, 6-merkaptopurynę, metotreksat, cyklofosamid, prednizon, deksametazon.</p> <p>2. Terapia celowana;</p> <p>U pacjentów z ALL Ph + rekomendowane jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatinibu, dasatynibu, nilotyn bu, bosutynibu, ponatynib.</p> <p>3. Przeszczep komórek macierzystych</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p> </div>
<p>NCCN 2014 (National Comprehensive Cancer Network)</p>	<p>Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą. Po skutecznym leczeniu indukcyjnym zawsze należy rozważyć możliwość allogenicznego HSCT.</p> <p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów w wieku ≥ 40 lat zalecany schemat chemioterapii to: TKI + hyper-CVAD: imatyn b lub dazatynib oraz hiperfrakcjonowany cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina; TKI + wielolekowa chemioterapia: imatynib i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, cyklofosamid; TKI (imatyn b lub dazatynib) + kortykosterydy; TKI + winkrystyna + deksametazon. • u pacjentów w wieku 15-39 lat zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: COG AALL-0031 z winkrystyną, prednizonem lub deksametazonem, pegaspargazą z/bez daunomycyną lub prednizon (lub deksametazon) i pegaspargaza z/bez daunomycyną; imatynib dodany w ramach konsolidacji; TKI + hyper-CVAD z imatyn b lub dazatyn b oraz hiperfrakcjonowanym cyklofosamidem, winkrystyną, doksorubicyną, deksametazonem, wysokodawkowym metotreksatem oraz cytarabiną; TKI + wielolekowa chemioterapia: imatynib i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon i cyklofosamid. <p>Terapia podtrzymująca: TKI, winkrystyna/prednizon, metotreksat + merkaptopuryna</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie indukujące remisję u pacjentów z ALL Ph+</u></p> <p>Istnieje możliwość zastosowania zarówno dazatynibu, jak i ponatynibu, nilotynibu lub bozutynibu w połączeniu z chemioterapią lub terapią kortykosteroidami.</p> <p>U pacjentów z nawrotem ALL należy wykonać test na obecność mutacji genu ABL. Ponatynib wykazuje aktywność przeciw mutacjom T315I i jest skuteczny w leczeniu pacjentów z opornością lub postępującą chorobą pomimo stosowania innych TKI. Autorzy wytycznych zaznaczają jednakże, że stosowanie ponatynibu jest związane z wysoką częstością występowania poważnych zdarzeń naczyniowych (np udarów, ataków serca, niedokrwienia tkanki).</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p> </div>
<p>UHN 2015 (University Health Network)</p>	<p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <p>Imatynib + chemioterapia (winkrystyna, winblastyna, doksorubicyna, metotreksat, prednison, deksametazon, cytarabina).</p> <p>W leczeniu ALL z Ph+ po nawrocie/oporności rekomendowany jest schemat HYPER-CVAD.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania ponatynibu we wnioskowanej populacji. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p> </div>
<p>NHS 2014 (National Health Service)</p>	<p><u>Po niepowodzeniu leczenia I linii (przypadku stwierdzenia progresji/ oporności na poprzednie leczenie), należy rozważyć zastosowanie następujących terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat chemioterapii: HyperCVAD, FLAG; • wysoka dawka Ara-C/metotrkrstatu/cytarabiny • FLAG - Ida; • cytarabina/cytarabina/nelarabina jako pomost do transplantacji szp ku kostnego; • dasatynib dla pacjentów z Ph + ALL z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie, w tym imatynib. <p>U pacjentów ALL z Ph+ z mutacją T315I można rozważyć zastosowanie ponatynibu.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.</p> </div>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

W Polsce w leczeniu chorych z ALL (Ph+) refundacją ze środków publicznych objęto 2 preparaty należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib oraz dazatynib.

Imatynib, jako 1. linia leczenia, jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Dazatynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, jako terapia 2. linii.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Inhibitory kinazy tyrozynowej refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Imatynib						
Katalog C – Chemioterapia. Grupa limitowa: 1064.1, Imatynib -2 *						
Imatenil, tabl. powl., 100 mg,	60 szt.	26928	28274,4	28274,4	bezpłatny	0
Imatenil, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	8976	9424,8	9424,8		
Imatin b Accord, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	486	510,3	368,55		
Imatin b Accord, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	972	1020,6	737,1		
Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120 szt.	432	453,6	368,55		
Imatin b Apotex, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	864	907,2	737,1		
Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1080	1134	368,55		
Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	2160	2268	737,1		
Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1188	1247,4	368,55		
Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	2376	2494,8	737,1		
Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	626,4	657,72	368,55		
Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	1242	1304,1	737,1		
Telux, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	270	283,5	283,5		
Telux, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	540	567	567		
Dazatynib						
Katalog B – programy lekowe. Grupa limitowa: 1059.0, Dasatynibum **						
Sprycel, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	5603,88	5884,07	5884,07	bezpłatny	0
Sprycel, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	14009,72	14710,21	14710,21		
Sprycel, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	14009,72	14710,21	14710,21		
Sprycel, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	11207,76	11768,15	11768,15		
Sprycel, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	19613,61	20594,29	20594,29		

* załącznik C.70.c do Obwieszczenia MZ

** załącznik B.65 do Obwieszczenia MZ

Źródło: Obwieszczenie z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę są schematy chemioterapii Hyper-CVAD oraz FLAM. Wybór oparto na opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon),</p> <p>FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron).</p>	<p>„Zdaniem ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z ALL(Ph+) w Polsce, z uwagi na brak refundacji ponatyn bu, w grupie chorych po niepowodzeniu imatynibu oraz dazatynibu zastosowanie ma jeden z dwóch wymienionych poniżej schematów chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon), • FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron). <p>Wobec powyższego u chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu, obydwie te schematy należy uznać za opcje, które będą zastępowane przez ponatynib. Wszystkie leki wchodzące w skład wymienionych schematów, są w Polsce zarejestrowane i refundowane. Mitoksantron, pomimo braku formalnego wskazania rejestracyjnego w terapii ALL, również jest dostępny dla pacjentów, gdyż sprowadza się go w ramach importu docelowego. Podobnie, lekiem bez wskazania rejestracyjnego w ALL jest fludarabina, pomimo tego jest ona finansowana z budżetu również u pacjentów z ALL w ramach wykazu leków refundowanych. Wobec powyższego, obydwie schematy chemioterapii spełniają warunki by być komparatorami dla ponatyn bu”</p> <p>„[...] Z uwagi na fakt, iż w przypadku ALL zawsze, kiedy jest to możliwe, należy dążyć do wykonania alloSCT, a ponatynib pełniłby jedynie funkcję pomostową dla zabiegu, przeszczep nie został zakwalifikowany jako potencjalny komparator dla preparatu.”</p>	<p>Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Należy jednak podkreślić, że odnalezione wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem (III linia leczenia ALL Ph+).</p> <p>Mitoksantron jest ponadto stosowany i refundowany w ramach importu docelowego.</p> <p>Nie otrzymano opinii ekspertów nt. najlepszej praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

Ze względu na fakt, że żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) i obecności chromosomu Filadelfia, w niniejszej analizie odstępiono od przedstawienia charakterystyki i wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM.

Szczegółowy opis badań dotyczących powyższych schematów chemioterapii włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz ich wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+):</p> <ul style="list-style-type: none"> z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz pacjenci z mutacją T315I. <p>Z uwagi na brak badań klinicznych dotyczących komparatorów w populacji docelowej kryteria włączenia spełniały również prace przeprowadzone w populacji ogólnej ALL (tj. niezależnie od obecności chromosomu Filadelfia) po niepowodzeniu wcześniejszych terapii przeciwbiałaczkowych (niezależnie od rodzaju terapii).”</p>	Badania w populacji mieszanej, w których nie podano osobnych wyników dla chorych z ALL,	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym, zarejestrowanym wskazaniem oraz z programem lekowym.
Interwencja	„Iclusig® (ponatyn b) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. w dawce początkowej 45 mg dziennie w podaniu doustnym.”	Badania dotyczące stosowania ocenianej interwencji w 1. linii leczenia ALL	Dawkowanie zgodne z ChPL Iclusig
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Hyper-CVAD (cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon), FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron). 	Badania dotyczące stosowania komparatorów w 1. linii leczenia ALL	Należy podkreślić, że odnalezione wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem (III linia leczenia ALL Ph+). Nie otrzymano opinii ekspertów nt. najlepszej praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> hematologiczna, cytogenetyczna, przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od objawów choroby (DFS) zgony. 	Nie dotyczy	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> o zdarzenia niepożądane (AE): <ul style="list-style-type: none"> - ogółem, - prowadzące do zaprzestania leczenia, - ciężkie (SAE), - poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • Badania nierandomizowane z grupą kontrolną, • Badania nierandomizowane jednoramienne. 	Nie dotyczy	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania ≥ 10 pacjentów z ALL, • Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych, • Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • Badania przeprowadzone u ludzi. 	Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination). Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w lipcu 2015 r. Przeszukania aktualizacyjne przeprowadzono w październiku 2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji powtórzyli wyszukiwanie weryfikacyjne przeprowadzone przez Wnioskodawcę dnia 13.06.2016 r. w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań pierwotnych. Wszystkie włączone badania miały charakter prospektywny i były badaniami jednoramiennymi. Tylko jedna próba kliniczna (PACE) dotyczyła ponatynibu po niepowodzeniu TKI u chorych z ALL(Ph+), natomiast pozostałe 4 badania były ukierunkowane na ocenę chemioterapii w schemacie hyper-CVAD (Koller 1997) lub FLAM (Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999) u pacjentów z ALL (niezależnie od fenotypu) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Zidentyfikowano jedno badanie (Koller 1997) dotyczące zastosowania chemioterapii w schemacie hyper-CVAD u chorych z ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Powyższą pracę zaprojektowano jako jednoosobowe, prospektywne badanie obejmujące chorych z nawrotem białaczki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 10 chorych (15%).

Ponadto odnaleziono 3 badania dotyczące stosowania chemioterapii w schemacie FLAM u chorych z ALL (Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999).

Praca Giebel 2006 została zaprojektowana jako prospektywna jednoramienna próba kliniczna ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ALL po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 14 chorych (28%).

Badanie Kern 2001 została ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ostrymi białaczkami (ALL lub AML) po niepowodzeniu dwóch linii intensywnej chemioterapii. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 1 chorego (10%).

Pracę Koller 1999 zaprojektowano jako prospektywne, jednośrodkowe badanie fazy I/II, ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ALL, AML, a także CML po niepowodzeniu chemioterapii. Nie przedstawiono osobnej charakterystyki wyjściowej dla pacjentów z ALL, nie wyodrębniono również populacji pacjentów z chromosomem Filadelfia.

Populacji docelowej, tj. chorym z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii TKI lub z obecnością mutacji T315I odpowiadało wyłącznie badanie dla ponatynibu (PACE). Do pozostałych prób klinicznych rekrutowano chorych z ALL niezależnie od obecności chromosomu Filadelfia, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii przeciwbiałaczkowych (innych niż TKI).

Ze względu na fakt, że żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) i obecności chromosomu Filadelfia, w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawienia charakterystyki i wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM.

Szczegółowy opis badań dotyczących powyższych schematów chemioterapii włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz ich wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

➤ **Badanie dla ponatynibu**

Badanie PACE to prospektywne, wielośrodkowe jednoramienne badanie II fazy prowadzone metodą otwartą, w którym wzięło udział 477 pacjentów z białaczką z chromosomem Filadelfia. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I.

Do badania zrekrutowano 32 pacjentów z ALL(Ph+) z opornością lub brakiem tolerancji na dazatynib/nilotynib lub z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek TKI.

PACE jest badaniem w toku, którego zakończenie zaplanowano na październik 2020 r. W analizie przedstawiono wyniki:

- z publikacji głównej do badania (Cortes 2013) z punktem odcięcia w dniu 9 listopada 2012, odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła dla populacji łącznej 15 mies. (zakres: 0,1 do 25), a dla chorych z ALL(Ph+) – 6 mies. (zakres 0,1 do 19),
- z raportu do badania otrzymanego od firmy Angelini z punktem odcięcia w dniu 6 stycznia 2014 r., odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła dla populacji łącznej 27,9 mies. natomiast dla pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP– 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2),
- z doniesień konferencyjnych:
 - Cortes 2014a z punktem odcięcia w dniu 6 stycznia 2014, odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana dla populacji łącznej wynosiła 27,9 mies. (zakres 0,1 do 39,5),
 - Cortes 2015b z punktem odcięcia w dniu 6 października 2014 r., odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana dla populacji łącznej wynosiła 43,2 mies. (zakres 0,1 do 48,6).

Mediana wieku dla pacjentów z ALL(Ph+) wynosiła 62 lata, zaś mediana czasu od diagnozy – 1,5 roku, z czego przez 1,2 roku pacjenci stosowali terapię TKI. W badanej próbie 26 chorych (81%) było uprzednio leczonych za pomocą ≥ 2 TKI, natomiast u pozostałych 6 (19%) stosowano uprzednio tylko 1 linię leczenia lekami z grupy TKI. Imatynib stosowało 27 chorych (84%), dazatynib 30 (94%), nilotynib 13 (41%), dodatkowo 14 chorych (44%) stosowało cytarabinę a 9 (28%) było po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych. Przyczyną niepowodzenia terapii DAZA/NILO u 27 chorych (90%) była nieskuteczność, u 2 (7%) stwierdzono brak tolerancji, dla pozostałych nie podano żadnych informacji na ten temat. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 22 pacjentów (69%). Stopień sprawności u 11 (34%) pacjentów oceniono na 0 w skali ECOG, u 17 chorych (53%) na 1, zaś u pozostałych 4 osób (13%) na 2. Przed rozpoczęciem terapii PONA 10 leczonych (31%) miało odpowiedź MCyR.

Wszyscy pacjenci otrzymywali ponatynib w dawce początkowej 45 mg dziennie, z możliwością redukcji dawki (lub czasowego przerwania terapii) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po ustąpieniu dolegliwości związanych z działaniami niepożądanymi możliwe było ponowne zwiększenie dawki lub wznowienie terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dla pacjentów z ALL(Ph+) była odpowiedź hematologiczna większa (MaHR) uzyskana do 6. mies. badania. Definicja MaHR obejmowała uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub brak dowodów białaczki. Drugorzędowe punkty końcowe zawierały ocenę pełnej lub częściowej odpowiedzi cytogenetycznej oraz potwierdzonej MCyR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PACE</p> <p>Cortes 2013 (publikacja główna), Cortes 2014 (abstrakt konferencyjny), Cortes 2015 (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: prospektywne, wielośrodkowe jednoramienne badanie II fazy</p> <p>Typ hipotezy: brak</p> <p>Interwencja: Ponatynib: 45 mg raz dziennie (możliwe zmniejszenie do 30 lub 15 w przypadku wystąpienia AE).</p> <p>Okres obserwacji: mediana dla chorych z ALL(Ph+) w publikacji Cortes 2013 – 6 mies (0,1-19).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat, ALL Ph(+) oporność* lub brak tolerancji** na dazatynib/nilotynib lub pojawienie się mutacji T315I w trakcie terapii jakimkolwiek TKI, ≤ 2 pkt. w skali ECOG, możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, ≥ 3 mies. oczekiwanej długości życia, wystarczająco poprawne funkcjonowanie nerek (kreatynina w surowicy $< 1,5 \times$ ULN), wystarczająco poprawne funkcjonowanie wątroby (całkowita bilirubina $1,5 \times$ ULN, ALT i AST $2,5 \times$ ULN lub $5 \times$ ULN przy zajęciu wątroby, czas protrombinowy $1,5 \times$ ULN), prawidłowa funkcja trzustki (lipaza $\leq 1,5 \times$ ULN oraz amylaza $\leq 1,5 \times$ ULN), QTcF ≤ 450 ms (mężczyźni) i ≤ 470 ms (kobiety), kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wyn k testu ciążowego oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie TKI ≥ 7 dni przed rozpoczęciem przyjmowania PON lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE (> 1. stopnia, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym wcześniej przyjmowanymi preparatami, Przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką ponatynibu, winkrystyny w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką dawką ponatyn bu lub innego typu chemioterapii w ciągu 14 dni od pierwszej dawki ponatynibu, Niewyleczenie działań niepożądanych (z wyjątkiem łysienia) spowodowanych stosowaniem wcześniejszych leków autologiczny lub allogeniczny SCT w przebiegu < 60 dni przed przystąpieniem do badania; oznaki GVHD lub GVHD wymagająca terapii immunosupresyjnej, przyjmowanie preparatów, o których wiadomo, że powodują Torsades de Pointes, konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej (z wyjątkiem krótkich serii kortykosteroidów), wcześniejsze stosowanie ponatynibu, MaHR, aktywna choroba ośrodkowego układu nerwowego, istotne lub aktywne schorzenia kardiowaskularne, w tym arytmia komorowa lub istotna klinicznie arytmia przedsionkowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu, istotne zaburzenia krzepnięcia niezwiązane z ALL Ph(+), zapalenie trzustki lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie, niekontrolowana hipertrójglicydemia (trójglicerydy > 450 mg/dL), zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenia mogące wpływać na wchłanianie leku, inne pierwotne nowotwory w przebiegu 3 lat przed badaniem (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ lub kontrolowanego raka gruczołu krokowego), ciąża lub karmienie piersią, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> MaHR <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> MCyR, PCyR, CCyR, OS, PFS.

	<ul style="list-style-type: none"> • duży zabieg chirurgiczny w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu, • aktywna infekcja (w tym zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV), • jakiegokolwiek inne schorzenie lub choroba, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub wpływały na ocenę bezpieczeństwa ocenianego preparatu.
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Oporność w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (AP-CML w ciągu 3 miesięcy, BP-CML/Ph+ ALL w ciągu 1 miesiąca), utratę większej odpowiedzi hematologicznej (w dowolnym momencie) lub wystąpienie mutacji domeny kinazy przy braku większej odpowiedzi hematologicznej podczas leczenia dazatynbem lub nilotynibem.

** Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dazatynibem lub nilotynibem z powodu toksyczności pomimo optymalnego postępowania przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej dla pacjentów z CP-CML lub większej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z AP-CML, BP-CML lub Ph+ ALL.

Tabela 12. Charakterystyką populacji docelowej w badaniu PACE

Liczebność		32
Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)		62 (20–80)
Czas od diagnozy – mediana (zakres) [lata]		1,5 (0,5–7,8)
Wcześniejsze użycie ≥ 2 TKI		26 (81%)
Wcześniejsze użycie ≥ 3 TKI		13 (41%)
Liczba wcześniej stosowanych zarejestrowanych TKI	1	6 (19%)
	2	14 (44%)
	3	12 (38%)
	4	0
Rodzaj wcześniej stosowanego TKI	Imatynib	27 (84%)
	Dazatynib	30 (94%)
	Nilotynib	13 (41%)
Łączny czas wcześniejszych terapii TKI w latach – mediana (zakres)		1,2 (0,1–8,2)
Oporność na dazatynib lub nilotynib		27 (90%)
Brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib		2 (7%)

Tabela 13. Definicje punktów końcowych w badaniu PACE

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź hematologiczna	
Większa odpowiedź hematologiczna (MaHR)	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR): WBC \leq ULN, płytki krwi $< 450\ 000/\text{mm}^3$ dla CP-CML lub $< 100\ 000/\text{mm}^3$ dla AP/BP-CML, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ dla AP/BP-CML, brak obecności blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, odsetek mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej $< 5\%$, odsetek bazofilii we krwi obwodowej $< 5\%$, brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii) lub brak objawów białaczki (NEL): WBC \leq ULN; brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej; blasty w szpiku kostnym $\leq 5\%$, odsetek mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej $< 5\%$; odsetek bazofilii we krwi obwodowej $< 5\%$; brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii); jeden z następujących kryteriów: płytki krwi $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $< 100\ 000/\text{mm}^3$ lub ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$
Odpowiedź cytogenetyczna	
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	Brak metafaz Ph+
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	1% do 35% metafaz Ph+

Punkt końcowy	Definicja
Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) i częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)
Przeżycie	
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub do czasu ostatniej kontroli dla osób, które przeżyły
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do spełniania kryteriów progresji lub wystąpienia zgonu
Progresja	Zgon albo wzrost blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym w okresie 4 tygodni.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badań włączonych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE.

Jakość metodologiczna badania PACE oceniona została na 7/8 pkt wg skali NICE. Przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

1. Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły serie przypadków lub inne jednoramienne próby kliniczne, co uniemożliwiało przeprowadzenie ilościowego porównania efektywności klinicznej ponatynibu oraz komparatorów w sposób bezpośredni lub pośredni.

2. Dla komparatorów nie odnaleziono żadnego badania przeprowadzonego w populacji docelowej:

a. W żadnej z prac dla komparatorów nie zastosowano kryterium włączenia odnoszącego się do obecności chromosomu Filadelfia. Odsetek chorych (Ph+) był niewielki (10% pacjentów z badania Kern 2001, 15% pacjentów z badania Koller 1997, 28% pacjentów z badania Giebel 2006, w badaniu Koller 1999 w ogólnie nie podano informacji na ten temat). Osobne wyniki dla tej grupy chorych przedstawiono tylko w badaniu Giebel 2006 (N = 14) i ograniczały się one do jednego punktu końcowego (CR).

b. W żadnej z prac dla komparatorów nie zastosowano kryterium włączenia odnoszącego się do wcześniejszej terapii TKI lub obecności mutacji T315I. We wszystkich rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków przeciwbiałaczkowych.

3. Przedstawione wyniki charakteryzowały się wysokim stopniem niepewności i obarczone były dużym ryzykiem błędu losowego ze względu na niską liczebność włączonych prób klinicznych. W badaniu dla ponatynibu wzięło udział 32 pacjentów z ALL(Ph+), w badaniu dla hyper-CVAD 66 chorych z ALL, natomiast w 3 badaniach dla FLAM uczestniczyło łącznie 72 pacjentów z ALL, w tym 15 z ALL(Ph+).

4. W badaniu PACE część wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii (AE ogółem) dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z wynikami chorych w fazie kryzy blastycznej CML.

5. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u wszystkich pacjentów, u których uzyskano remisję choroby, powinno się wykonać przeszczep alloSCT. Zarówno w badaniu PACE, jak i w 3 innych badaniach włączonych (wyjątkiem była jedynie praca Giebel 2006) nie przedstawiono danych na ten temat, toteż wnioskowanie odnośnie przeżycia całkowitego obarczone jest niepewnością.

6. W badaniu Koller 1999, w którym brali udział zarówno chorzy z ALL (N = 12), jak i z AML oraz CML-BP, informacje na temat wyjściowej charakterystyki pacjentów raportowano łącznie dla wszystkich leczonych (N = 55).

7. Spośród 5 badań włączonych do analizy tylko w dwóch podano informację na temat mediany okresu obserwacji (PACE, Giebel 2006). W badaniach dla komparatorów nie określono liczby cykli chemioterapii. Za wyjątkiem MaHR w badaniu PACE nie sprecyzowano również po jakim czasie stosowania interwencji dokonano oceny wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi.

8. W badaniu dotyczącym chemioterapii hyper-CVAD (Koller 1997) nie przedstawiono wyników umożliwiających pełną ocenę profilu bezpieczeństwa. W 2 badaniach dla chemioterapii w schemacie FLAM wyniki dotyczące

bezpieczeństwa raportowano w populacji łącznej, obejmującej poza chorymi z ALL również pacjentów z AML (Kern 2001) lub AML i CML-BP (Koller 1999).

9. Zidentyfikowane badania dla schematu FLAM były wysoce heterogenne pod względem stosowanych dawek poszczególnych leków, szczególnie cytarabiny, którą w zależności od badania podawano w dawce 100 mg/m² (Giebel 2006), 750 mg/m² (Kern 2001) lub 1000 mg/m² (Koller 1999).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków dotyczące badania PACE:

- Kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego uwzględniają pacjentów po niepowodzeniu/ z nietolerancją na dazatynib, natomiast do analizowanej kohorty pacjentów w badaniu PACE włączano pacjentów po niepowodzeniu/z nietolerancją na dazatynib lub nilotynib. W grupie ALL Ph+, nilotynib otrzymywało 13 (41%) pacjentów, dodatkowo 14 chorych (44%) stosowało cytarabinę.
- W badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.
- W AKL wnioskodawcy zaprezentowano wyniki estymowanego 2 i 3-letniego przeżycia całkowitego (wynoszącego odpowiednio 18 i 16 %) u pacjentów stosujących ponatynib w badaniu PACE. Jednocześnie należy wskazać na niejasną metodologię oszacowania powyższych wyników oraz ich opublikowanie wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- Przedstawione wyniki wykazały 40% prawdopodobieństwo rocznego przeżycia pacjentów w ogólnej populacji ALL Ph+ (pacjenci z kohorty po niepowodzeniu terapii dazatynibem/nilotynibem oraz z mutacją T315I). Wyniki dla wydzielonej subpopulacji pacjentów z mutacją T315I (stanowiącej 69% pacjentów ALL Ph+ włączonych do badania) wykazały zbliżone prawdopodobieństwo rocznego przeżycia w porównaniu z populacją ogólną, jednakże już ok. 16 mies. obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia dla tej subpopulacji wynosiło 0%. W przypadku populacji po niepowodzeniu terapii dazatynibem/nilotynibem prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów ok. 16 mies. wyniosło ok. 38%.
- W badaniu PACE nie przedstawiono informacji u ilu pacjentów przeprowadzono przeszczep alloSCT po leczeniu ponatynibem. Według wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” możliwość wykonania przeszczepu alloSCT jest jednym z głównych celów leczenia ponatynibem.
- Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów u których przed włączeniem do badania przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych (28% populacji ALL Ph+).
- W publikacji Cortes 2013 nie określono czasu, w jakim miały być uzyskane drugorzędowe punkty końcowe.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał na ograniczenia syntezy wyników swojej analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w ekstrakcji czy szacowaniach analizy wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników badań dotyczących skuteczności ponatynibu i schematów chemioterapii hyper-CVAD i FLAM i zestawiono je w sposób jakościowy. Z uwagi na niezgodność kryteriów włączenia do badań oceniających skuteczność chemioterapii z populacją docelową, w niniejszej analizie odstąpiono od prezentacji wyników dotyczących skuteczności schematów chemioterapii

Dodatkowe uwagi analityków:

- wyniki odpowiedzi na leczenie dla pacjentów leczonych uprzednio za pomocą 2 TKI, niezależnie od obecności mutacji pochodzą z nieopublikowanego raportu do badania PACE (Cortes 2013). Raport nie został udostępniony Agencji co uniemożliwiło weryfikację przedstawionych wartości. Ponadto, w AKL wnioskodawcy nie zidentyfikowano źródeł zaprezentowanych wyników dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych związanych z niedrożnością naczyń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Brak jest porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji.

Ze względu na fakt, że żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) i obecności chromosomu Filadelfia, w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawienia wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM.

Szczegółowy opis badań dotyczących powyższych schematów chemioterapii włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz ich wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

❖ *Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).*

Przedstawione wyniki wskazały na 40% prawdopodobieństwo rocznego przeżycia pacjentów (mediana 8 miesięcy) stosujących wnioskowaną technologię.

Roczne przeżycie wolne od progresji wynosiło 7% (mediana 3 mies.).

Tabela 14. Wyniki dotyczące przeżycia u chorych z ALL(Ph+) leczonych ponatynibem [Cortes 2013]

Punkt końcowy	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo
OS	roczny	40% ^a
PFS		7% ^a

^aEstymator Kaplana-Meiera; wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. dla ALL(Ph+).

❖ *Odpowiedź na leczenie*

Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli MaHR uzyskany do 6. miesiąca terapii osiągnęło 41% pacjentów [CI95% 24; 59]. Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia MaHR wynosiła 2,9 tyg. (zakres 1,6 do 24), natomiast mediana czasu trwania MaHR wynosiła 3 mies. (zakres: 2 do 14). Odsetek pacjentów z odpowiedzią hematologiczną utrzymaną przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 8%.

MCyR odnotowano u 47% leczonych, a CCyR u 38% chorych. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 1 mies. (0,9-3,7), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła – 3,7 mies. Odsetek pacjentów z MCyR utrzymaną przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 32%.

Tabela 15. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatynibem u chorych z ALL(Ph+) ogółem [badanie PACE]

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	Uzyskanie odpowiedzi		Utrzymanie odpowiedzi	
		n/N (%)	Czas do odp. ^a	Prawdopodobieństwo ^b	Czas [mies.] ^a
Hematologiczna	MaHR	13/32 (41)	2,9 tyg. (1,6–24)	roczne: 8%	3,0 (2-14)
	MCyR	15/32 (47)	1 mies. (0,9–3,7)	roczne: 32%	3,7 (bd)
Cytogenetyczna	CCyR	12/32 (38)	bd	bd	bd
	PCyR	3/32 (9)	bd	bd	bd

Przedstawione wyniki odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej 6 mies. (0,1-19) a) mediana (zakres); b) estymator Kaplana-Meiera.

Komentarz AOTMiT: według danych przedstawionych w ChPL Iclusig „[...] W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 27 miesięcy szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów z [...] Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 81 dni), wynosiła [...] 3,3 miesiąca (zakres od 1,8 do 13,0 miesiąca).”

W badaniu PACE wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne były również w podziale na podgrupy pacjentów

- ze stwierdzoną opornością na wcześniejsze leczenie TKI, lub u których wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane (N = 10);
- ze stwierdzoną obecnością mutacji T315I (N = 22).

W raporcie do badania wnioskodawca przedstawił również wyniki dla chorych, leczonych uprzednio za pomocą 2 TKI, niezależnie od obecności mutacji (N = 14).

W przypadku wszystkich ocenianych rodzajów odpowiedzi nieco lepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu terapii TKI, jednakże, z uwagi na bardzo niewielką liczebność próby, wyniki te obarczone są wysokim ryzykiem błędu losowego.

Tabela 16. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatynibem u chorych z ALL (Ph+) w podziale na subpopulacje [Cortes 2013, niepublikowane dane z raportu do badania PACE]

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	Pacjenci po niepowodzeniu TKI*	Pacjenci z mutacją T315I	Pacjenci leczeni uprzednio 2 TKI
		Uzyskanie odpowiedzi n/N (%)		
Hematologiczna	MaHR	5/10 (50)	8/22 (36)	5/14 (36)
Cytogenetyczna	MCyR	6/10 (60)	9/22 (41)	6/14 (43)
	CCyR	5/10 (50)	7/22 (32)	5/14 (36)

* Pacjenci ze stwierdzoną opornością na wcześniejsze leczenie TKI, lub u których wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane.

❖ **Przerwanie terapii**

Dane na temat przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w populacji ALL(Ph+) wynosiła 6 mies. (zakres 0,1 do 19). W tym okresie terapię ponatynibem przerwało 31 pacjentów (97%), z czego u 17 chorych (53%) spowodowane to było progresją choroby, u 5 pacjentów (16%) zgonem, u 4 osób (12%) brakiem skuteczności, zaś u pozostałych: wystąpieniem AE (2 pacjentów), decyzją lekarza (1 pacjent), wycofaniem zgody (1 pacjent) oraz innymi przyczynami (1 pacjent).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ChPL Iclusig podkreślono istotność oceny układu krążenia, ze względu na „występowanie u pacjentów leczonych produktem Iclusig przypadków zakrzepicy i niedrożności tętniczej i żyłnej, w tym przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, udaru, niedrożności naczyń siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozą dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych i konieczności pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności naczyń występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.”

„Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe”

Zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatynibem zostało ponadto podkreślone w wytycznych klinicznych NCCN 2014, rekomendacjach finansowych PBAC 2015, SMC 2015 oraz publikowanych komunikatach na stronach URPL, EMA i FDA.

❖ **Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem**

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z fazą kryzy blastycznej CML po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2). Mediana okresu obserwacji w populacji łącznej (razem z CML-CP oraz CML-AP) wynosiła 27,9 mies., co odpowiada 659 pacjento-letom terapii ponatynibem. Wyniki dotyczące AE z podziałem na zdarzenia raportowano osobno dla chorych ALL(Ph+) po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (0,1 do 19 mies.).

AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów z ALL leczonych ponatynibem, z czego u 79% były to zdarzenia związane z leczeniem, u 63% zdarzenia prowadzące do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii. Całkowite zaprzestanie terapii ponatynibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 14% leczonych, natomiast u pozostałych była ona kontynuowana. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 83% leczonych.

Tabela 17. Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE

Punkt końcowy	Ogółem	ALL(Ph+) / CML-BP
AE ogółem	448/449 (99,8)	94/94 (100,0)
AE związane z leczeniem	419/449 (93,3)	74/94 (78,7)
SAE ogółem	277/449 (61,7)	78/94 (83,0)
SAE związane z leczeniem	137/449 (30,5)	25/94 (26,6)
AE prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki, redukcji dawki lub przerwania leczenia	361/449 (80,4)	59/94 (62,8)
AE prowadzące do przerwania terapii	68/449 (15,1)	13/94 (13,8)
AE zw. z leczeniem prowadzące do przerwania terapii	37/449 (8,2)	3/94 (3,2)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 15 mies. dla populacji ogólnej oraz 6 mies. dla chorych z ALL(Ph+) oraz CML-BP.

❖ *Poszczególne rodzaje AE*

Pośród pacjentów z ALL(Ph+) najczęściej występującymi niehematologicznymi AE związanymi z leczeniem były: sucha skóra, wysypka, zaparcia, ból w jamie brzusznej, ból głowy, zmęczenie oraz wzrost poziomu lipazy. W większości miały one charakter łagodny (stopień 1.) lub umiarkowany (stopień 2.). Najczęściej notowanymi niehematologicznymi AE w stopniu ≥ 3 . były: podwyższony poziom lipazy (6%) oraz ból brzucha (6%). Hematologiczne zdarzenia niepożądane w większości przypadków miały charakter ciężki. Najczęściej obserwowanymi AE w stopniu 3. były przypadki neutropenii (12%), anemii (12%), trombocytopenii (6%) oraz gorączki neutropenicznej (6%).

Najczęściej raportowane AE (>10%) oraz AE stopniu ≥ 3 . (>1%) u pacjentów z ALL(Ph+) zestawiono poniżej.

Tabela 18. AE związane z leczeniem z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów z ALL(Ph+) w badaniu PACE

Punkt końcowy	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Niehematologiczne AE		
Wysypka (w tym rumieniowata i grudkowata)	6/32 (19)	1/32 (3)
Sucha skóra	7/32 (22)	0/32 (0)
Ból brzucha	6/32 (19)	2/32 (6)
Ból głowy	4/32 (12)	0/32 (0)
Wzrost poziomu lipazy	3/32 (9)	2/32 (6)
Zmęczenie	3/32 (9)	0/32 (0)
Zaparcie	6/32 (19)	1/32 (3)
Ból mięśni	2/32 (6)	0/32 (0)
Ból stawów	1/32 (3)	0/32 (0)
Nudności	1/32 (3)	0/32 (0)
↑ poziom aminotransferazy alaninowej	1/32 (3)	1/32 (3)
Zapalenie trzustki	0/32 (0)	0/32 (0)
Nadciśnienie	1/32 (3)	1/32 (3)
↑ poziom aminotransferazy asparaginianowej	1/32 (3)	1/32 (3)

↑ poziom amylazy we krwi	1/32 (3)	0/32 (0)
↑ poziom γ -glutamylotransferazy	0/32 (0)	0/32 (0)
Duszności	0/32 (0)	0/32 (0)
Niewydolność serca	0/32 (0)	0/32 (0)
Hematologiczne AE		
Trombocytopenia	3/32 (9)	2/32 (6)
Neutropenia	4/32 (12)	4/32 (12)
Anemia	5/32 (16)	4/32 (12)
Leukopenia	1/32 (3)	1/32 (3)
Pancytopenia	0/32 (0)	0/32 (0)
Gorączka neutropeniczna	2/32 (6)	2/32 (6)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. W publikacji do badania PACE przedstawiono AE występujące u $\geq 10\%$ leczonych oraz AE w stopniu ≥ 3 , występujące u co najmniej 1% leczonych.

❖ **Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń**

Dodatkowo, szczegółowej analizie poddano zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, które odnotowano u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów (najczęściej dławica piersiowa, zawał serca oraz choroba niedokrwienna serca); zdarzenia związane z niedrożnością naczyń mózgowych (najczęściej udar) odnotowano u 7,3% chorych; zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi u 6,9% pacjentów, zaś zdarzenia żyłne u 5,1% uczestników badania. Dane raportowano łącznie dla CML oraz ALL(Ph+), szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE [mediana okresu obserwacji 27,9 mies.]

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne (tętnicze i żyłne)				
Ogółem	101/449 (23)	72/449 (16)	45/449 (10)	33/449 (7)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe				
Ogółem	43/449 (9,6)	29/449 (6,5)	16/449 (4)	14/449 (3)
Dławica piersiowa	19/449 (4,2)	6/449 (1,3)	4/449 (0,9)	2/449 (0,4)
Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego	16/449 (3,6)	16/449 (3,6)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)
Choroba niedokrwienna serca	11/449 (2,4)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Ostre zespoły wieńcowe	3/449 (0,7)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zwężenie tętnicy wieńcowej	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)
Dyskomfort w klatce piersiowej	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Kardiomiopatia niedokrwienna	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	2/449 (0,4)	0/449 (0)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu				
Ogółem	33/449 (7,3)	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	12/449 (2,7)

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
Udar mózgu	9/449 (2,0)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Zawał mózgu	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Przemijający atak niedokrwienny	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zwężenie tętnic szyjnych	4/449 (0,9)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mózgu	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Afazja	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy mózgowej	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi				
Ogółem	31/449 (6,9)	19/449 (4,2)	15/449 (3)	6/449 (1)
Okluzyjna choroba tętnic obwodowych	12/449 (2,7)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)	4/449 (0,9)
Chromanie przestankowe	9/449 (2,0)	1/449 (0,2)	6/449 (1,3)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy obwodowej	6/449 (1,3)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie naczyń obwodowych	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Martwica kończyn	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zaburzenia naczyń obwodowych	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zawał śledziony	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia żyłne				
Ogółem	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	8/449 (1,8)	5/449 (1,1)
Zakrzepica żył głębokich	10/449 (2,2)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Zator płucny	6/449 (1,3)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zakrzep żył siatkówki	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy w rozdziale 18.5.3. *Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ponatynibu* zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ponatynibu w postaci doniesień konferencyjnych (Papayannidis 2014, Kyo 2014, Jeyakumar 2013). Ze względu na fakt, że przytoczone publikacje nie odnoszą się do populacji docelowej, w niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji ich wyników.

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

Wnioskodawca przeprowadził poszerzoną analizę bezpieczeństwa na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych (MHRA).

Komunikaty URPL

27 listopada 2013 URPL wydał roku informację odnośnie stanowiska EMA i PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig®. W komunikacie podano, że pacjenci oraz przedstawiciele zawodów medycznych mogą nadal stosować Iclusig przy zachowaniu zwiększonej ostrożności i monitorowaniu pacjentów w celu wykrycia choroby zakrzepowo-zatorowej.

W dniu 3 listopada 2014 roku prezes URPL wydał komunikat, że EMA zaleciła wprowadzenie wyraźnych ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu preparatu Iclusig®, mających na celu wprowadzenie działań minimalizujących ryzyko powstawania zakrzepów.

Komunikaty EMA

W dniu 22 listopada 2013 roku EMA wydała uaktualnienie zaleceń stosowania produktu leczniczego Iclusig w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów. Zgodnie z powyższym stanowiskiem Iclusig® nie powinien być stosowany u osób, które przebyły zawał mięśnia sercowego bądź udar mózgu, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii ponatynibem, należy ocenić czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni otrzymywać leczenie przeciwnadciśnieniowe. W czasie terapii należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi oraz monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia oznak niedrożności sercowo-naczyniowej i choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących możliwość wystąpienia powyższych zdarzeń należy natychmiast odstawić ponatynib.

W dniu 24 października 2014 roku EMA opublikowała informację o zaostrożeniu środków ostrożności dla preparatu Iclusig®, wynikających z ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej i niedrożności naczyń. Komunikat zawiera rekomendacje postępowania dla pracowników służby zdrowia takie jak:

- czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego powinny być monitorowane przed i w trakcie terapii ponatynibem;
- leczenie preparatem Iclusig należy przerwać w przypadku braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania;
- modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia powinny być rozważane w przypadku toksycznego działania leku;
- istnieje podejrzenie, że ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zależne od dawki ponatynibu;
- po zmniejszeniu dawki leku pacjent powinien być monitorowany pod kątem odpowiedzi na terapię.

Komunikat zawiera także informację o planowanych badaniach w celu wyznaczenia optymalnej dawki początkowej ponatynibu.

W lipcu 2015 roku EMA wydała informację dotyczącą zaleceń wynikających z przeprowadzonych procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (tzw. procedura PSUR), według których należy zaktualizować ChPL produktu Iclusig® o dodatkowe ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia zamknięcia światła naczyń, nadciśnienia oraz hepatotoksyczności, a także dopisać do rozdziału dotyczącego rzadkich działań niepożądanych – kryzę nadciśnieniową i niewydolność wątroby.

Na swojej stronie internetowej EMA zawarła także dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania ponatynibu w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Iclusig® związane są z możliwością wystąpienia: mielosupresji, niedrożności naczyń, zastoinowej niewydolności serca, zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy, zaburzeń czynności wątroby, krwotoków oraz wydłużenia odstępu QT.

W dniu 31 października 2013 roku **FDA** wydała komunikat, w którym nakazała producentowi ponatynibu wstrzymanie sprzedaży i działań marketingowych w związku z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu zakrzepów oraz zwężeń światła naczyń krwionośnych. Wydano następujące zalecenia dla pacjentów przyjmujących ponatynib:

- pacjenci nie uzyskujący odpowiedzi powinni niezwłocznie zaprzestać stosowania leku,

- pacjenci odpowiadający na leczenie oraz, u których korzyści ze stosowania ponatynibu przeważają nad potencjalnym ryzykiem, powinni kontynuować jego stosowanie po otrzymaniu specjalnego zezwolenia (*Single-Patient Investigational New Drug*).

Leczenie ponatynibem może być wdrożone u nowych pacjentów tylko w przypadkach, gdy alternatywne opcje nie są dostępne, lub gdy wszystkie alternatywne opcje leczenia nie spowodowały uzyskania odpowiedzi.

W dniu 20 grudnia 2013 roku FDA wydała komunikat dotyczący stosowania ponatynibu, w którym poinformowano o wymogu wprowadzenia środków bezpieczeństwa w związku z danymi postmarketingowymi, na podstawie których stwierdzono wystąpienie zdarzeń zakrzepowych żylnych i tętniczych u $\geq 27\%$ pacjentów leczonych ponatynibem. Do zdarzeń tych należały: zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, udar mózgu, stenoza dużych naczyń tętniczych mózgu, ciężkie schorzenia naczyń obwodowych i potrzeba nagłej rewaskularyzacji. Do wymaganych środków bezpieczeństwa należały:

- ograniczenie wskazań dla ponatynibu do pacjentów z CML lub ALL(Ph+) oraz mutacją T315I oraz pacjentów z CML lub ALL(Ph+), dla których terapia żadnym innym dostępnym TKI nie jest wskazana,
- informacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w specjalnych środkach ostrożności i ostrzeżeniach (ang. *Warnings and Precautions*) w ulotce,
- informacja o niezidentyfikowaniu optymalnej dawki ponatynibu w ulotce,
- uzupełnienie ulotki o dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa,
- opracowanie i uprawomocnienie Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS*),
- przeprowadzenie badań postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa ponatynibu.

FDA zezwoliła na wznowienie sprzedaży i działań marketingowych po wprowadzeniu wymaganych środków bezpieczeństwa. Ponadto, w komunikacie zawarto dodatkowe informacje dla pacjentów i opiekunów. Zalecają one natychmiastową interwencję lekarską w przypadku wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu oraz przedyskutowanie z lekarzem prowadzącym korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem ponatynibu.

MHRA wydało w listopadzie 2014 roku komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zatorów naczyń krwionośnych u pacjentów leczonych ponatynibem. Ryzyko powyższych zdarzeń zależne jest od dawki produktu, jednakże obniżenie dawki może skutkować zmniejszoną skutecznością terapii. W związku z tym, zalecana dawka początkowa pozostaje niezmienną i wynosi 45 mg na dobę. W komunikacie zalecono zaprzestania terapii ponatynibem, jeśli całkowita odpowiedź nie pojawiła się w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz wskazano na konieczność monitorowania nadciśnienia i objawów mogących sugerować problemy kardiologiczne w trakcie terapii.

4.3. Komentarz Agencji

Brak jest porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji.

Nie odnaleziono badań pozwalających na ilościowe porównanie ponatynibu z komparatorami, a zidentyfikowane prace cechowały się wysokim poziomem zróżnicowania w odniesieniu do takich obszarów jak populacja, interwencja oraz oceniane punkty końcowe. Wobec tego w ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono wyłącznie porównanie jakościowe, polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników.

Nie odnaleziono ponadto żadnego przeglądu systematycznego dedykowanego ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii ALL(Ph+) za pomocą ponatynibu.

Ze względu na fakt, że żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) i obecności chromosomu Filadelfia, w niniejszej analizie odstępiono od przedstawienia charakterystyki i wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM. Szczegółowy opis badań dotyczących powyższych schematów chemioterapii włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz ich wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Populacji docelowej odpowiadało tylko 1 jednoramienne badanie dla ponatynibu (PACE), w którym wyodrębniono kohorty chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą dazatynibu lub nilotynibu lub z obecnością mutacji T315I. Pacjenci po niepowodzeniu terapii DAZA/NILO stanowili 31% ogólnej populacji ALL Ph+, natomiast pacjenci z obecnością mutacji T315I 69%.

W badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.

Skuteczność ponatynibu

Odpowiedź MaHR do 6 mies. terapii ponatynibem uzyskało 41% leczonych. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 2,9 tyg. Odpowiedź MCyR osiągniętą w dowolnym momencie okresu obserwacji (mediana 6 mies.) raportowano u 47%, w tym u 38% była to odpowiedź całkowita.

Po okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii PFS stwierdzono u 7% chorych, natomiast przeżycie całkowite u 40% uczestników badania. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies., terapię PONA przerwało 97% pacjentów, przy czym u większości z nich (53%) było to spowodowane progresją choroby, 16% zmarło, a u 12% powodem była nieskuteczność terapii.

Bezpieczeństwo ponatynibu

Dane dotyczące bezpieczeństwa ponatynibu dotyczyły okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. Dla pacjentów z ALL(Ph+). Najczęściej występującymi AE hematologicznymi w stopniu ≥ 3 . były: neutropenia (12%), anemia (12%), trombocytopenia (6%) oraz gorączka neutropeniczna (6%). Spośród AE niehematologicznych w stopniu ≥ 3 . najczęściej raportowano: zwiększony poziom lipazy (6%) oraz ból w jamie brzusznej (6%).

W badaniu raportowano również zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, które odnotowano u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów (najczęściej dławica piersiowa, zawał serca oraz choroba niedokrwienna serca); zdarzenia związane z niedrożnością naczyń mózgowych (najczęściej udar) odnotowano u 7,3% chorych; zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi u 6,9% pacjentów, zaś zdarzenia żyłne u 5,1% uczestników badania.

Zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatynibem zostało wskazane w wytycznych klinicznych NCCN 2014, rekomendacjach finansowych PBAC 2015, SMC 2015 oraz publikowanych komunikatach na stronach URPL, EMA i FDA. Podkreślono przy tym istotność oceny układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem i monitorowanie stanu pacjenta w trakcie terapii, w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ponadto patrz komentarz i ograniczenia wskazane w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*

5. Ocena analizy ekonomicznej

Zidentyfikowano niezgodność wyników pomiędzy arkuszem kalkulacyjnym „Ponatinib Ph+ALL Model POLAND 18nov2015 v7.0” z wersją „word”: „AE_Ponatinib_ALL_v_2_0_20151210” i „AE_Ponatinib_ALL_v_2_0_20151210_minimalne wymagania”. Wyżej wymienione arkusze są zgodne jedynie w przypadku wyników analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ + MZ bez uwzględnienia RSS. Natomiast w pozostałych wynikach istnieją minimalne różnice (nie wpływające na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej) w prezentowanych wynikach. W Rozdziale 5.2.1 „Wyniki analizy podstawowej” zaprezentowano wartości zamieszczone w pliku word.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem opracowania jest przedstawienie i omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Iclusig (ponatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (acute lymphoblastic leukemia, ALL) z chromosomem Filadelfia (Philadelphia positive, Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także u pacjentów z obecnością mutacji T315I”.

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji (Ponatinib (Iclusig) w dawce 45 mg na dobę) jest stosowanie chemioterapii w schemacie hyper-CVAD lub FLAM.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + MZ + pacjent).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Model

Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa, w arkuszu kalkulacyjnym MsExcel.

Zgodnie z założeniem modelu, leczenie porównywanymi interwencjami trwało do momentu wystąpienia progresji, tj. w okresie przebywania chorych w stanie „ALL(Ph+) – większa odpowiedź hematologiczna MaHR” oraz przeprowadzenia przeszczepu w przypadku pacjentów leczonych ponatynibem. Symulacje przeprowadzane są w dożywnym horyzoncie czasowym. W modelu przyjęto cykl 3-miesięczny oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu kohortowym ze zmiennymi w czasie prawdopodobieństwami przejść wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- stan ALL(Ph+), który zawiera 2 podstany związane z rodzajem odpowiedzi (większa odpowiedź hematologiczna (MaHR) i brak odpowiedzi);
- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w stanie remisji;
- zgon.

W analizowanym modelu założono progresywny charakter chorobowy, dopuszczając jedynie przejścia do bardziej zaawansowanego stanu lub pozostanie w aktualnym stanie, bez możliwości regresji stanu klinicznego.

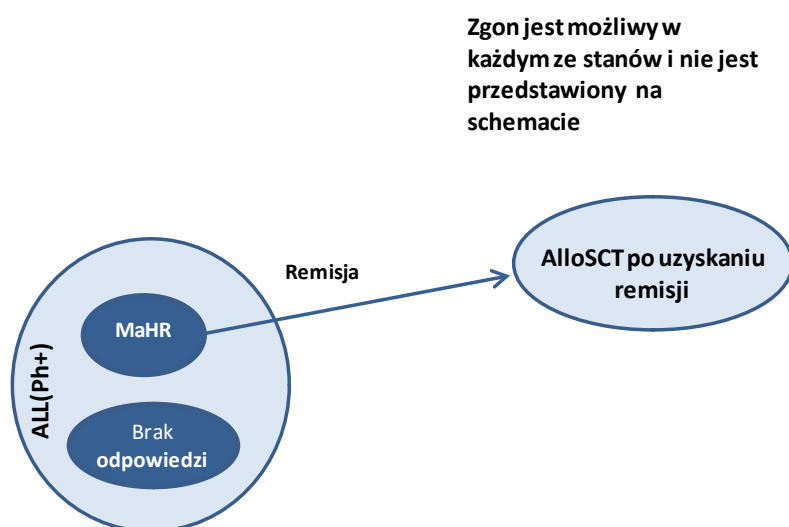
Stanem wejściowym w modelu, jest stan ALL(Ph+). W tym stanie uzyskanie odpowiedzi hematologicznej (MaHR) traktowane jest jako wskaźnik remisji choroby. Jeśli pacjenci doświadczą remisji podczas leczenia ponatynibem, poddawani są alloSCT. W przypadku przerwania terapii ponatynibem z powodu braku MaHR pacjenci leczeni są chemioterapią (schemat FLAM lub hyper-CVAD).

Stanem końcowym (pochłaniającym) w modelu jest stan ZGON. Do stanu tego mogą przejść chorzy z każdego stanu. Stan zgon nie został przedstawiony na rysunku 1.

Kluczowe założenie modelu:

- „Założono że pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT”.
- „W analizie założono, że odpowiedź jest uzyskiwana natychmiast po rozpoczęciu leczenia ponatynibem. Założenie to jest zgodne z danymi z badania Cortes 2013, w którym raportowano medianę czasu do uzyskania MaHR u pacjentów z ALL – mediana ta wyniosła 2,9 tygodnia. W konsekwencji uzyskanie odpowiedzi i następująca w konsekwencji kwalifikacja do alloSCT jest modelowana w pierwszym cyklu modelu”.
- „W niniejszym modelu założono, że wszyscy pacjenci przerywają leczenie ponatynibem po 3 miesiącach, przy czym pacjenci którzy uzyskują MaHR są kwalifikowani do alloSCT, natomiast pacjenci bez MaHR są leczeni chemioterapią”.
- „Założono, że jakość życia pacjentów z ALL jest taka jak jakość życia pacjentów z CML w fazie blastycznej”.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Model wnioskodawcy zakłada, że pacjenci którzy osiągnęli MaHR po leczeniu ponatynibem kwalifikowani są do przeszczepu komórek krwiotwórczych (alloSCT). W przypadku leczenia chemioterapią założono, że pacjenci nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT. Dodatkowo w modelu uwzględniono różne prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego u pacjentów po alloSCT oraz u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku MaHR.

Model uwzględnia wystąpienie działań niepożądanych u pacjentów stosujących ponatynib, przyjęto że zdarzenia niepożądane (z wyjątkiem żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych) mogą wystąpić tylko raz i tylko w pierwszym cyklu. Dla pacjentów stosujących chemioterapię założono brak działań niepożądanych.

Odsetki pacjentów z ALL(Ph+) uzyskujących MaHR w wyniku leczenia ponatynibem określono na podstawie danych z badania PACE, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów chorych na ALL(Ph+) leczonych chemioterapią według schematu (FLAM i hyper-CVAD) ustalono na podstawie publikacji Kern 2001.

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów chorych na ALL(Ph+), którzy otrzymali przeszczep po uzyskaniu remisji ustalono w oparciu o dane z publikacji Tavernier 2007.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty leków (schematy chemioterapii FLAM, hyper-CVAD oraz preparatu Iclusig),
- koszt hospitalizacji związany z podaniem chemioterapii (schematy chemioterapii FLAM, hyper-CVAD) oraz koszt transfuzji podczas stosowania chemioterapii,
- koszty alloSCT (koszt poszukiwania dawcy do alloSCT i koszt procedury alloSCT),
- koszt monitorowania w kolejnych latach po alloSCT (w koszt monitorowania wchodzi koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt leków immunosupresyjnych i koszt hospitalizacji),
- koszty monitorowania oraz koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych u pacjentów leczonych ponatynibem,
- koszt monitorowania, koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz koszt transfuzji u pacjentów po zakończeniu chemioterapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych po leczeniu ponatynibem,
- koszty leczenia u schyłku życia.

W ramach perspektywy MZ uwzględniono koszty związane z poszukiwaniem dawcy do alloSCT. W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Iclusig instrument podziału ryzyka (Opis w Rozdziale „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”).

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanów zdrowia określono na podstawie badań Szabo 2010, van Agthoven 2001 oraz Loveman 2012.

W badaniach Loveman 2012 i Szabo 2010 raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML w różnych fazach choroby, natomiast w badaniu van Agthoven 2001 oceniano jakość życia pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem niezziarnicznym lub chłoniakiem Hodgkina.

Na podstawie powyższych badań w modelu przyjęto, że w stanie wyjściowym (MaHR) użyteczność pacjent wynosi 0,46 i w przypadku braku odpowiedzi na leczenie spada do wartości 0,21. Najwyższą użyteczność mają pacjenci po alloSCT, wartość ta rośnie od 0,53 w pierwszym cyklu po alloSCT przez 0,62 po drugim cyklu po alloSCT do wartości 0,71 w kolejnych cyklach po przeszczepie.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dwuetapowo najpierw testując większość parametrów uwzględnionych w analizie uwzględniając dolne i górne zakresy parametrów wyznaczone jako wartość średnia \pm odchylenie standardowe (SD), przy czym odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie dostępnych badań lub jako 20% wartości średniej. Następnie na podstawie uzyskanych wyników wybrano trzy najbardziej wpływające na wyniki analizy parametry: krzywa przeżycia całkowitego po alloSCT oraz użyteczność w trzecim i kolejnych cyklach po alloSCT. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano koszt komparatora, dyskontowanie oraz dopasowania innych modeli rozkładu dla parametrów OS.

Tabela 20. Dane wejściowe do modelu przekazanego przez Wnioskodawcę

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka początkowa pacjentów		
Wiek pacjentów	61,5	Badanie PACE (Cortes 2013)
Odsetek mężczyzn		Badanie PACE
Powierzchnia ciała	1,86	Rocznika demograficzny z 2013, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku
Czas leczenia i dawka		
Ponatynib	Do wystąpienia MaHR albo maksymalnie 3 miesiące	Założenie własne wnioskodawcy
Chemioterapia	3 miesiące	Założenie własne wnioskodawcy
Dawkowanie schematu FLAM	Gebel 2006, opinia eksperta w przypadku ilości stosowanych cykli	

Dawkowanie schematu hiper-CVAD	Koller 1997, opinia eksperta w przypadku ilości stosowanych cykli	
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej		
3-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów leczonych chemioterapią (FLAM i hiper-CVAD)	0,5	Badanie Kern 2001
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych ponatynibem, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie	Lognormalny model przeżycia	parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych ponatynibem, którzy nieuzyskali odpowiedzi na leczenie	Model przeżycia We bulla	parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie ponatynibem (MaHR)	41%	Badanie PACE
Przeżycie całkowite pacjentów po alloSCT	Log-logistyczny model przeżycia	parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania Tavernier 2007
Śmiertelność naturalna	Tablice Trwania Życia GUS 2014	
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla ponatynibu występujące w 1 cyklu leczenia		
Ból jamy brzusznej		Badanie PACE
anemia		Badanie PACE
Zwiększenie aktywności lipazy		Badanie PACE
Neutropenia		Badanie PACE
Trombocytopenia		Badanie PACE
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla ponatynibu występujące w każdym cyklu leczenia		
Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe		Badanie PACE
Użyteczność stanów zdrowia		
Odpowiedź na leczenie (MaHR)	0,46	Szabo 2010
Brak odpowiedzi na leczenie	0,21	
Działania niepożądane	0,46	
1 cykl po przeszczepie (allSCT)	0,53	Van Agthoven 2012
2 cykl po przeszczepie (allSCT)	0,62	średnia dla 1 cyklu i kolejnych cykli
kolejne cykle po przeszczepie (allSCT)	0,71	Loveman 2012
Koszty leczenia z perspektywy NFZ+MZ (zł)		
CZN ponatynibu bez RSS Iclusig, tabl., 15 mg 60 tabl Iclusig, tabl., 45 mg 30 tabl		wnioskodawca
CZN ponatynibu z RSS Iclusig, tabl., 45 mg 30 tabl		wnioskodawca
Koszt leczenia preparatem Iclusig za cykl (bez RSS)		wnioskodawca
Koszt leczenia preparatem Iclusig za dzień (bez RSS)		wnioskodawca
Koszt zastosowania chemioterapii (FLAM i hiper-CVAD) za cykl	3 749,11	Opinia 2 ekspertów, obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 w sprawie wykazu leków refundowanych (...), założenia własne
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii (FLAM i hiper-CVAD) oraz koszt transfuzji podczas chemioterapii za cykl	52 804,27 + 33 286,33 = 86 090,60	Opinia ekspertów, Zarządzenie 19/2015/DGL, Zarządzenie 81/2014/DSOZ
koszty monitorowania oraz koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych u pacjentów leczonych ponatynibem za cykl	1 043,77 + 7 644,00 = 8 687,77	Opinia ekspertów, Zarządzenie 81/2014/DSOZ, Zarządzenie 79/2014/DSOZ
koszt monitorowania, koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz koszt transfuzji u pacjentów po zakończeniu chemioterapii za cykl	4 005,00 + 15 288,00 + 21 175,44 = 40 468,44	Opinia ekspertów, Zarządzenie 81/2014/DSOZ, Zarządzenie 79/2014/DSOZ
Koszt monitorowania kardiologicznego u pacjentów leczonych ponatynibem na cykl	300	Zarządzenie 79/2014/DSOZ, założenia własne
Koszt działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 WHO Ból w jamie brzusznej w stopniu Wzrost aktywności lipazy Trombocytopenia Neutropenia Anemia	NFZ+MZ	NFZ+MZ+ pacjent
	1 617,87	1 629,42
	0	0
	2 858,17	2 858,17
	3 470,91	3 470,91
	786,24	786,24
		Zarządzenie 81 i 79/2014/DSOZ, obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 w sprawie wykazu leków refundowanych (...), założenia własne

Żylna zaburzenia zatorowo- zakrzepowe	3 150,00	3 150,00		
Koszt przeszczepu (alloSCT)	232 083,69			Biuletyn Poltransplantu z 2015, Zarządzenie 79 i 81/2014/DSOZ, założenia własne
Koszt monitorowania po alloSCT na cykl		1 rok po alloSCT	2 rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
	NFZ+MZ	10 278	6 367	580
	NFZ+MZ + pacjent	10 311	6 367	580
Koszt leczenia u schyłku życia	2920,92			Zarządzenie 73/2013/DSOZ, założenia własne

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

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

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ i NFZ.

Parametr	Ponatynib	Chemioterapia
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		130 844
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	276 625	130 844
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	145 781	
Efekt [QALY]	1,79	0,08
Efekt inkrementalny [QALY]	1,71	
CUR z RSS [zł/QALY]		1 690 210
CUR bez RSS [zł/QALY]	154 754	1 690 210
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	85 247	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 154 754 PLN/QALY (PLN/QALY z RSS) natomiast dla chemioterapii wyniósł 1 690 210 PLN/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs chemioterapii wyniósł 85 247 PLN/QALY (PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ, NFZ i pacjenta.

Parametr	Ponatynib	Chemioterapia
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		130 844
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	276 665	130 844
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	145 821	
Efekt [QALY]	1,79	0,08

Parametr	Ponatynib	Chemioterapia
Efekt inkrementalny [QALY]	1,71	
CUR z RSS [zł/QALY]		1 690 210
CUR bez RSS [zł/QALY]	154 777	1 690 210
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	85 271	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 154 777 PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS) natomiast dla chemioterapii wyniósł 1 690 210 PLN/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs chemioterapii wyniósł 85 271 PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ponatynibu nad chemioterapią w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, ceny zostały przedstawione w Tabeli 23. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego ponatynibu przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, ceny zostały przedstawione w Tabeli 23. Oszacowana cena maksymalna jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 23. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ i MZ oraz NFZ, MZ i pacjenta.

Parametr	Perspektywa NFZ + MZ [PLN]	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent [PLN]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku Iclusig (tabl., 45 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	69 436	69 417
Wartość cena zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl., 45 mg) przy której CUR w przypadku stosowania ponatynibu jest równy wsłóczynnikowi CUR dla chemioterapii (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych)	1 312 967	1 312 948

Komentarz AOTMiT: Wnioskodawca w analizie progowej przedstawił różne ceny progowe w zależności od analizowanego opakowania preparatu Iclusig (tabl., 15 mg/ tabl., 45 mg), w sytuacji przyjęcia jednej dawki w analizie ekonomiczne („(...)W konsekwencji uwzględniono jedynie dawkowanie w pierwszym cyklu – 45 mg dziennie”) i takiej samej ceny za 1 mg przy obydwu opakowaniach preparatu Iclusig (tabl., 15 mg/ tabl., 45 mg), takie obliczenia są nieuzasadnione.

Wartość cena zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl., 45 mg) przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania chemioterapii (w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)) nie jest możliwa do oszacowania, ponieważ cena preparatu Iclusig musiała by być niższa od 0 PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

¹ 125 955 PLN/QALY

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 120 000 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ i MZ, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 71,7% bez uwzględnienia RSS oraz 83,1% w przypadku jego uwzględnienia.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz porównanie programu lekowego z kryteriami włączenia opisanymi w badaniu Cortes 2013 przedstawione w rozdziale 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz porównanie programu lekowego z kryteriami włączenia opisanymi w badaniu Cortes 2013 przedstawione w rozdziale 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + MZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił jedno prospektywne jednoramienne badanie II fazy (badanie PACE) oceniające zastosowanie ponatyn bu u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii za pomocą innych TKI lub z obecnością mutacji T315I. Wnioskodawca nie przedstawił żadnego badania oceniającego skuteczność kliniczną chemioterapii (schemat FLAM i hyper-CVAD) w populacji docelowej, przedstawił jedynie badania w populacji szerszej tzn. w populacji pacjentów z ALL, leczonych za pomocą chemioterapii w schematach hyper-CVAD lub FLAM po niepowodzeniu wcześniejszych leków przeciwbiałaczkowych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy, natomiast wiek pacjentów rozpoczynających leczenie chemioterapią i ponatynibem wynosi 61,5 lat. Techniczny horyzont modelu wynosi 200 cykli 3 miesięcznych (50 lat) u pacjentów stosujących ponatynib oraz 28 cykli 3 miesięcznych (7 lat) u pacjentów stosujących chemioterapię, po tym okresie 100% pacjentów przechodzi do stanu „zgon”. W modelu ekonomicznym dla ponatynibu stosowanym u pacjentów z ALL Ph+ ocenianym przez SMC (SMC 2015) oraz AWMSG (AWMSG 2014) przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzoncie czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Należy jednak podkreślić, że nie odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia dla analizowanej populacji, tj. dorosłych chorych z ALL z obecnością chromosomu Ph+. Uwzględniono użyteczność stanów zdrowia dla populacji z przewlekłą białaczką szpikową (CML) oraz w przypadku jednego ze stanów („1 cykl po przeszczepie”) dla populacji z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nieziarnicznym lub chłoniakiem Hodgkina. Według wnioskodawcy jakość życia pacjentów z ALL jest taka jak jakość życia pacjentów z CML w fazie blastycznej.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie”.
- „Ze względu na niewielką liczbę pacjentów po niepowodzeniu lub z nietolerancją TKI drugiej generacji, brak jest wiarygodnych danych dotyczących tej populacji. Z tego względu uwzględniono dane dotyczące pacjentów z nietolerancją lub opornością na terapię dazatynibem lub nilotynibem”.
- „Założono, że pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT. Zgodnie z opinią eksperta ok. 50% uzyskuje krótkotrwałą remisję w wyniku stosowania chemioterapii i może zostać zakwalifikowanych do alloSCT. Jednak jedynie 20% pacjentów po alloSCT uzyskuje remisję długotrwałą, u pozostałych następuje wznowa w okresie roku od alloSCT. W konsekwencji nieuwzględnienie alloSCT u pacjentów leczonych chemioterapią można uznać za założenie konserwatywne – efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku alloSCT byłby znikomy, natomiast poniesione koszty byłyby wysokie”.
- „Parametry modelowane przez krzywe przeżycia dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont”.
- „Nie uwzględniono występowania działań niepożądanych w przypadku chemioterapii. Podejście takie jest konserwatywne”.
- „Koszty monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty działań niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia ALL i CML. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie”.
- „Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych”.
- „Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności dla ALL. Wykorzystano dane dotyczące fazy blastycznej w CML przyjmując, że jakość życia pacjentów w tych stanach jest zbliżona”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przedstawienie i omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Iclusig (ponatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (acute lymphoblastic leukemia, ALL) z chromosomem Filadelfia (Philadelphia positive, Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także u pacjentów z obecnością mutacji T315I.

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

W opinii analityków Agencji model dobrze odwzorowuje progresywny przebieg choroby oraz jest częściowo dostosowany do wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest brak implementacji zapisów programu lekowego, dotyczących czasu leczenia w programie, czyli leczenia do wystąpienia progresji choroby („w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby”). W modelu założono, „że wszyscy”

pacjenci przerywają leczenie ponatynibem po 3 miesiącach, przy czym pacjenci którzy uzyskują MaHR są kwalifikowani do alloSCT, natomiast pacjenci bez MaHR są leczeni chemioterapią”.

Dodatkowo zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego maksymalny okres leczenia wynoszący 3 miesiące jest przewidziany dla pacjentów włączonych do leczenia ponatynibem z powodu oporności na dazatynib lub nawrót hematologiczny, natomiast pozostała populacja pacjentów leczonych ponatynibem z powodu nietolerancji na dazatynib i z mutacją T315I leczona jest do wystąpienia progresji choroby.

Model nie uwzględnia wszystkich możliwych opcji terapeutycznych dla populacji docelowej. Nie zaimplementowano możliwości uzyskania odpowiedzi i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów leczonych schematami FLAM i hyper-CVAD oraz uzyskania odpowiedzi podczas leczenia ponatynibem i leczenia do progresji choroby bez przeprowadzania alloSCT, w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych.

Możliwość leczenia ponatynibem pacjentów kwalifikujących i nie kwalifikujących się do alloSCT uwzględniono w modelu ekonomicznym ocenianym przez AWMSG (AWMSG 2014). Ze względu na przedstawienie zbyt małej ilości informacji/danych nie można było odnieść się do struktury modelu ocenianego przez SMC (SMC 2015) oraz przez Canadian Oncology Drug Review (pCODR 2015).

Analiza wyników dla subpopulacji pacjentów ALL Ph+ z mutacją T315I i po niepowodzeniu terapii dazatynibem/nilotynibem (patrz na ograniczenia zamieszczone w Rozdziale „4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”) oraz uwagi przedstawione w raporcie SMC 2015 wskazują na potrzebę przedstawienia oddzielnie wyników analizy ekonomicznej w subpopulacji pacjentów ALL Ph+ z mutacją T315I.

Modelowanym efektem klinicznym jest przeżycie całkowite u pacjentów leczonych ponatynibem z odpowiedzią i bez odpowiedzi (MaHR) oraz przeżycie całkowite pacjentów z ALL(Ph+), którzy uzyskali remisję po leczeniu ponatynibem i zostali poddani alloSCT.

Uzasadnienie do wyboru komparatora i długości przyjętego horyzontu analizy zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności między innymi na podstawie wyników odnalezionych w przeglądzie systematycznym jednoramiennych badań klinicznych – PACE (ponatynib) oraz Kern 2001 (schemat FLAM i hyper-CVAD). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano porównanie ponatynibu z schematami chemioterapii (FLAM i hyper-CVAD), pomimo że dla tego porównania nie odnaleziono opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

W badaniu PACE nie analizowano wpływu ponatynibu na jakość życia oraz nie przedstawiono informacji u ilu pacjentów przeprowadzono przeszczep alloSCT po leczeniu ponatynibem. Według wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” możliwość wykonania przeszczepu alloSCT jest jednym z głównych celów leczenia ponatynibem.

Podstawowe parametry skuteczności klinicznej dla pacjentów leczonych ponatynibem (OS) zostały ustalone na podstawie indywidualnych danych pacjentów stosujących ponatynib pochodzących z badania PACE. Wnioskodawca dopasował parametryczny rozkład prawdopodobieństwa do krzywej Kaplana-Meiera obrazującej przeżycie całkowite pacjentów leczonych ponatynibem bez i z MaHR. Aczkolwiek należy podkreślić, że dane te nie zostały opublikowane w formie pełno-tekstowej publikacji ani w formie abstraktu konferencyjnego.

Skuteczność kliniczną chemioterapii i przeżycie całkowite po zabiegu alloSCT ustalono odpowiednio na podstawie danych z publikacji Kern 2001 oraz Tavernier 2007. Żadna z powyższych publikacji (Kern 2001, Tavernier 2007) nie dotyczy populacji docelowej tzn. pacjentów z ALL Ph+ po niepowodzeniu terapii dazatynibem.

Publikacja Tavernier 2007 opisuje dane dotyczące 421 pacjentów z ALL (81 z ALL(Ph+)) w wieku 15 – 62 lat (mediana wyniosła 34 lata), którzy doświadczyli nawrotu po terapii pierwszej linii. W modelu ekonomicznym wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla grupy pacjentów, którzy otrzymali przeszczep allogeniczny po uzyskaniu drugiej remisji (61 pacjentów, mediana OS wyniosła 10,4 miesięcy), natomiast publikacja Kern 2001 opisuje dane 26 pacjentów (ALL lub AML) w wieku 22 – 65 lat (mediana wyniosła 38 lata) leczonych schematem FLAM po niepowodzeniu dwóch linii intensywnej chemioterapii. W modelu ekonomicznym

wykorzystano medianę przeżycia całkowitego dla populacji ogólnej (mediana OS wyniosła 90 dni). Tym samym 3-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych chemioterapią wyniosło 0,5 **oraz arbitralnie przyjęto, że to prawdopodobieństwo jest stałe w czasie.**

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest kwalifikowanie do alloSCT wszystkich pacjentów uzyskujących MaHR po 3 miesiącach leczenia ponatynibem. Ponadto pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT.

Przyjęcie założenia, że pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT jest niepewne. W związku z tym należałoby przetestować je w ramach analizy wrażliwości, zwłaszcza, że ekspert kliniczny przytoczony przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej wskazuje na taką możliwość: „Według opinii drugiego eksperta średni czas przeżycia pacjenta leczonego chemioterapią wynosi 6-24 miesiące, przy czym nie sprecyzowano czy czas ten dotyczy pacjentów z alloSCT czy bez alloSCT. Ze względu na stosunkowo wysoką wartość można jednak przypuszczać, że odpowiedź drugiego eksperta dotyczy pacjentów, u których przeprowadzono alloSCT”.

Dodatkowo w publikacji Kern 2001 i Koller 1997 przedstawiono informację o odsetku pacjentów z ALL, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą w trakcie leczenia chemioterapią. W badaniu Kern 2001 całkowitą odpowiedź uzyskało 50% (5/10). Ponadto przedstawiono informację o dwóch pacjentach u których przeprowadzono zabieg alloSCT. Natomiast w badaniu Koller 1997 całkowitą odpowiedź uzyskało 25% (4/12). Zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną uzyskanie całkowitej odpowiedzi jest podstawą do przeprowadzenia alloSCT.

W związku z dużą rozbieżnością między populacją docelową ocenianą w badaniu Kern 2001 oraz faktem, że dane raportowane w badaniu Koller 1997 są spójne z opinią eksperta, według którego średni czas przeżycia pacjenta leczonego chemioterapią wynosi 6-24 miesiące, należałoby przetestować w ramach analizy wrażliwości skuteczność chemioterapii w oparciu o wyniki publikacji Koller 1997.

Przyjęcie stałego maksymalnego okresu leczenia ponatynibem wynoszącego 3 miesiące jest założeniem zaniżającym całkowity koszt wnioskowanej substancji. Bardziej uzasadnionym podejściem wydaje się powiązanie długości leczenia z czasem do wystąpienia progresji choroby i przeprowadzenia przeszczepu na podstawie rzeczywistych danych z badania PACE.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niepewność źródeł danych kosztowych przyjętych w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca ustalił koszty w oparciu o opinie dwóch ekspertów klinicznych nie wskazując w analizie ekonomicznej ich afiliacji. Koszty związane z podaniem chemioterapii (monitorowanie, hospitalizacja związana z podaniem chemii i transfuzja) wydają się przeszacowane. Aczkolwiek brak źródeł alternatywnych uniemożliwia weryfikację przyjętych założeń.

Analizując dane otrzymane z NFZ dn. 06.06.2016 znak: DGL.036.46.2016 (W.14874.PD) dotyczące pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną należy stwierdzić że:

- nie jest uzasadnione szacowanie kosztów monitorowania leczenia ponatynibem tylko i wyłącznie w oparciu o świadczenie: „diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)”, zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ pacjenci w trakcie leczenia dazatynibem w ramach programu lekowego, mieli również rozliczane świadczenia „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” oraz „choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni”;
- nie jest uzasadnione pominięcie kosztów przetoczenia krwi u pacjentów leczonych ponatynibem, zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ pacjenci przed/po i w trakcie leczenia dazatynibem w ramach programu lekowego, mieli rozliczane świadczenia związane z przetoczeniem krwi;
- należałoby uwzględnić inne świadczenia związane z poszukiwaniem dawcy do alloSCT. Pacjenci leczeni w 2015r. dazatynibem w ramach programu lekowego mieli rozliczane świadczenie w ramach umowy „Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie” – badania zgodności tkankowej – „badanie antygenów zgodności tkankowej przy typowaniu dawców szpiku lub komórek krwiotwórczych albo żywych dawców wątroby lub nerki”.

Wyniki analizy wrażliwości zostały opisane w Rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej i zewnętrznej zgodnie z „zasadami dobrej praktyki” zamieszczonymi w wytycznych AOTM z 2009. Zamieścił jedynie informację, że „walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców”.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu przeprowadził jedynie walidację konwergencji.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników trzech odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (AWMSG 2014, SMC 2015, pCODR 2015). W Tabeli 25 przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyników analiz ekonomicznych ocenianych przez AWMSG, SMC, pCODR i AOTMiT.

Tabela 25. Podstawowe założenia i wyniki analizy ekonomicznej dla preparatu Iclusig.

Analiza ekonomiczna	Porównane interwencje	Populacja	horyzont	Metodyka i wyniki		
Analiza ekonomiczna dla Iclusig. HTA Consulting 2016**	Ponatynib, alloSCT vs chemioterapia	Dorośli pacjenci ALL (Ph+), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego*	dożywni		vs chemioterapia	
				Inkrementalne QALY	1,71	
				Inkrementalne koszty	145 781 ()	
				ICER (PLN/QALY)	85 247 ()	
AWMSG 2014	Ponatynib, alloSCT vs alloSCT BSC	Dorośli pacjenci ALL (Ph+)	dożywni		vs AlloSCT	vs BSC
				Inkrementalne QALY	0,35	0,35
				Inkrementalne koszty	-51 095	8876
				ICER (£/QALY)	dominacja ponatynibu	25 182
SMC 2015	Ponatynib vs alloSCT BSC	Dorośli pacjenci ALL (Ph+), zgodnie z kryteriami włączenia do badania PACE	dożywni		vs AlloSCT	vs BSC
				Inkrementalne QALY	0,35	0,35
				Inkrementalne koszty	-51 204	8 767
				ICER (£/QALY)	dominacja ponatynibu	24 870
pCODR 2015	Ponatynib vs alloSCT BSC	Dorośli pacjenci ALL (Ph+)	10 letni		AlloSCT	BSC
				Inkrementalne QALY	1,18	1,85
				Inkrementalne koszty	- 15 591	115 732
				ICER (\$/QALY)	dominacja ponatynibu	65 574

*zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowe „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”; **Analiza ekonomiczna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, (), HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2016.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne modyfikując jedynie jeden parametr modelu wnioskodawcy - horyzont analizy. W obliczeniach własnych przyjęto horyzont równy 6 i 18 miesięcy co odpowiada medianie okresu

obserwacji w badaniu PACE dla subpopulacji pacjentów z ALL Ph+. Mediana okresu obserwacji wraz z zakresem wynosi 6 miesięcy (0,1-19).

Tabela 26. Obliczenia własne Agencji bez uwzględnienia RSS

	Wariant podstawowy – horyzont dożywni		Wariant alternatywny – 6 miesięczny horyzont		Wariant alternatywny – 18* miesięczny horyzont	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	1,79	276 625	0,15	234 974	0,38	265 652
		**				**
Chemioterapia	0,08	130 844	0,06	115 345	0,08	129 921

* W badaniu PACE mediana okresu obserwacji wynosiła 6 mc (0,1-19), ze względu na możliwość ustawienia w modelu długości horyzontu analizy jako wielokrotności liczby 3, zamiast 19 miesięcznego horyzontu analizy przyjęto w obliczeniach własnych 18 miesięczny.** Koszt zastosowania ponatynibu.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności między innymi na podstawie wyników, odnalezionych w przeglądzie systematycznym, jednoramiennych badań klinicznych – PACE (ponatynib) oraz Kern 2001 (schemat FLAM i hyper-CVAD). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano porównanie ponatynibu z schematami chemioterapii (FLAM i hyper-CVAD), pomimo że dla tego porównania nie odnaleziono opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

W opinii analityków Agencji model dobrze odwzorowuje progresywny przebieg choroby oraz jest częściowo dostosowany do wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest brak implementacji zapisów programu lekowego, dotyczących czasu leczenia w programie do wystąpienia progresji choroby („w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby” oraz u pacjentów leczonych ponatynibem z powodu nietolerancji na dazatynib i z mutacją T315I).

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest kwalifikowanie do alloSCT wszystkich pacjentów uzyskujących MaHR po 3 miesiącach leczenia ponatynibem. Ponadto pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce chemioterapii (schemat FLAM i hyper-CVAD) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 154 754 () PLN/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS, natomiast dla chemioterapii wyniósł 1 690 210 PLN/QALY.

Wykluczenie możliwości leczenia do wystąpienia progresji choroby w modelu wnioskodawcy zwiększa istotnie ryzyko niedoszacowania kosztów leczenia ponatynibem. W związku z czym, zgodnie z założeniem przyjętym w modelu wnioskodawcy, należałoby rozważyć RSS polegający na zwrocie przez wnioskodawcę kosztów leczenia ponatynibem trwającego powyżej 3 miesięcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatynibu (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu (DAZA) albo obecność mutacji T315I.”

Populacja

Analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z: ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

Liczebność populacji docelowej określona została w relacji do liczebności populacji pacjentów z ALL leczonych dazatynibem. Jest to terapia, która bezpośrednio poprzedzać będzie zastosowanie ponatynibu u wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Dane o liczbie pacjentów stosujących dazatynib w terapii ALL w Polsce uzyskano ze sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2015 roku oraz z danych NFZ (i przeprowadzonych w oparciu o te dane prognoz AOTMiT) zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla wniosku o refundację dazatynibu w terapii ALL.

Liczebność populacji docelowej określona została w następujących krokach:

- na podstawie danych NFZ i prognoz AOTMiT opartych o dane NFZ przyjęto, że w latach analizy terapia ALL dazatynibem prowadzona będzie u 50 pacjentów rocznie. Wartość określono w odniesieniu do następujących wyników:
 - w pierwszym półroczu 2015 świadczenia w programie lekowym leczenia ALL z wykorzystaniem dazatynibu rozliczono u 25 osób,
 - 50 osób leczonych dazatynibem rocznie to wartość prognozowana przez AOTMiT dla roku 2016 (ostatni rok prognozy).
- w oparciu o dane ekspertów określono relację pomiędzy liczbą pacjentów określanych jako kandydatów do leczenia ponatynibem do liczby pacjentów leczonych dazatynibem w II linii terapii ostrej białaczki limfoblastycznej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z ośrodków w Krakowie i Poznaniu na 16 pacjentów leczonych w ciągu roku dazatynibem w ALL przypadło 5 pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia ponatynibem (w tym: 3 pacjentów z mutacją T315I),
- w oparciu o szacowaną liczebność populacji pacjentów leczonych dazatynibem w II linii terapii ALL i relację, jaka opisuje strukturę leczonych w ośrodkach ankietowanych ekspertów oszacowano, że średnio w ciągu roku do leczenia ponatynibem kwalifikować się będzie ok. 16 pacjentów.

Obliczenia minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej przeprowadzone zostały przy wykorzystaniu relacji liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ponatynibem do liczby pacjentów leczonych dazatynibem w poszczególnych ośrodkach, tj. 2 na 8 pacjentów w ośrodku w Poznaniu i 3 na 8 pacjentów w ośrodku w Krakowie. Zmiana proporcji zastosowanej w obliczeniach podstawowych, tj. 5:16 na proporcje z pojedynczych ośrodków, tj. 2:8 i 3:8 prowadzi do oszacowania wielkości populacji docelowej na poziomie odpowiednio 13 i 19 pacjentów.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Trzyletni horyzont czasowy (od początku stycznia 2017 r. do końca grudnia 2019 r.).

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że zakres terapii dostępnych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej nie zostanie zmieniony w przyjętym horyzoncie analizy, tj. że pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których terapia dazatynibem w II linii leczenia okazała się nieskuteczna lub u których wykryto mutację T315I będą leczeni z zastosowaniem chemioterapii (FLAM, hyper-CVAD). Brak refundacji produktu Iclusig.

W scenariuszu nowym założono, że od 1 stycznia 2017 roku w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną spełniających kryteria programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” dostępny będzie Iclusig.

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.
- Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane o liczbie pacjentów leczonych dazatynibem w II linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (dane NFZ zamieszczone w analizie AOTMiT i dane ze sprawozdania NFZ) z informacjami o praktyce leczenia uzyskanymi od ekspertów.
- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania choroby, koszty transplantacji szpiku i przebiegu leczenia po transplantacji szpiku, a także koszty leczenia u schyłku życia.
- W opracowaniu uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Iclusig wynoszącą [redacted] PLN (bez RSS) oraz [redacted] PLN (z RSS) za opakowanie zawierające odpowiednio 60 tabletek po 15 mg i 30 tabletek po 45 mg ponatynibu.
- Uwzględniono proponowane przez podmiot odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka, [redacted].
- W analizie podstawowej założono utworzenie odrębnej grupy limitowej, w której znajdą się oba opakowania preparatu Iclusig.
- W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie ponatynibu w populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do takiego leczenia wynosić będzie od początku refundacji 100%.
- Przebieg leczenia pacjentów leczonych ponatynibem i tych, u których zastosowana została chemioterapia określony został na podstawie analizy ekonomicznej.
- Zapotrzebowanie na ponatynib - relacja PONA do DAZA: 31% (25-38%).

Tabela 27. Opis scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Liczebność populacji	Podstawowy	16	16	16
	Wariant A1	13	13	13
	Wariant A2	19	19	19
Koszty w ramieniu chemioterapii	Podstawowy	Ceny leków z obwieszczenia MZ Koszt leków: 3 749,11 PLN ; Koszt monitorowania: 86 090,60 PLN		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
	Wariant B1	Ceny leków wg. DGL NFZ Koszt leków: 3284,90 PLN ; Koszt monitorowania: 86 090,60 PLN		
	Wariant B2	Chemioterapia = FLAM Koszt leków: 5 386,84 PLN ; Koszt monitorowania: 56 971,72 PLN		
	Wariant B3	Chemioterapia = hyper-CVAD Koszt leków: 2 546,95 PLN Koszt monitorowania: 113 943,44 zł		
Przebieg terapii w ramieniu PONA	Podstawowy	Krzywa przeżycia – dane podstawowe		
	C1	Krzywa przeżycia – dane z Forman 2013		
Zakres uwzględnionych kosztów	Podstawowy	Uwzględnione kategorie kosztowe: koszty ponatynibu, chemioterapii, monitorowania leczenia, działań niepożądanych alloSCT i przebiegu leczenia po alloSCT, terapia u schyłku życia		
	D1	Uwzględnione kategorie kosztowe: koszty ponatynibu i chemioterapii		

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 28. Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Scenariusz podstawowy (w nawiasach warianty skrajne)
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku (przypisana do 2015)	16 (13 - 19)
Roczny wzrost liczby pacjentów	0,0% (0,0%-0,0%)
Stożek włączenia analizowanej populacji do proponowanego programu lekowego	100% (75,8% -100,0%)
Przebieg leczenia w 1 cyklu – terapia z zastosowaniem ponatyn bu. Odpowiedź na leczenie.	41%
Przebieg leczenia w 1 cyklu – terapia z zastosowaniem ponatyn bu. Brak odpowiedzi na leczenie.	59%
Przebieg leczenia – terapia z zastosowaniem chemioterapii. Odpowiedź na leczenie w 1 cyklu.	0%
Przebieg leczenia – terapia z zastosowaniem chemioterapii. Brak odpowiedzi na leczenie w 1 cyklu.	100%

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (oceny w analizie),
- koszty alloSCT i monitorowania w kolejnych latach po przeszczepie,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia u schyłku życia.

Szczegółowy opis kategorii kosztowych znajduje się w Rozdziale „5.1.2. Dane wejściowe do modelu”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	16	16	16
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	16 (13-19)	16 (13-19)	16 (13-19)

Tabela 30. Wielkość populacji docelowej

Scenariusz	Rok	Liczba pacjentów - chemioterapia	Liczba pacjentów - Ponatynib
scenariusz istniejący	2017	16 (13-19)	0
	2018	16 (13-19)	0
	2019	16 (13-19)	0
scenariusz nowy	2017	0	16 (13-19)
	2018	0	16 (13-19)
	2019	0	16 (13-19)

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	II rok	I rok	II rok	II rok
Scenariusz istniejący						
Ponatynib	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Chemioterapia	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Monitorowanie choroby	1,68	1,96	1,98	1,68	1,96	1,98
Działania niepożądane	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wydatki związane z alloSCT	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Leczenie u schyłku życia	0,02	0,04	0,05	0,02	0,04	0,05
Koszty sumaryczne	1,76	2,06	2,08	1,76	2,06	2,08
Scenariusz nowy						
Ponatynib	■	■	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■	■	■
Monitorowanie choroby	■	■	■	■	■	■
Działania niepożądane	■	■	■	■	■	■
Wydatki związane z alloSCT	■	■	■	■	■	■
Leczenie u schyłku życia	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	3,69	4,61	4,74	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Ponatynib	■	■	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■	■	■
Monitorowanie choroby	■	■	■	■	■	■
Działania niepożądane	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	II rok	I rok	II rok	II rok
Wydatki związane z alloSCT						
Leczenie u schyłku życia						
Koszty sumaryczne	1,93	2,55	2,66			

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

- 1,93 mln PLN ([] PLN z RSS) w 2017 roku;
- 2,55 mln PLN ([] PLN z RSS) w 2018 roku
- 2,66 mln PLN ([] PLN z RSS) w 2019 roku.

Wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są niemal identyczne, ze względu na fakt, że większość preparatów i świadczeń uwzględnionych w obliczeniach jest w całości finansowana przez NFZ i MZ. Wyjątek stanowią wybrane leki stosowane w terapii działań niepożądanych lub preparaty stosowane przez pacjentów po przeszczepie szpiku. W wariancie podstawowym obliczeń różnica wydatków z obu perspektyw nie przekracza 730 PLN dla całej populacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione	NIE	Liczebność populacji docelowej wyznaczono zestawiając dane o liczbie pacjentów leczonych dazatyn bem w II linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (dane NFZ zamieszczone w analizie AOTMiT i dane ze sprawozdania NFZ) z informacjami o praktyce leczenia uzyskanymi od ekspertów. Liczebność populacji docelowe oszacowana na 16 (13-19) pacjentów rocznie. Opis na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej należy uznać za wystarczający. Jednocześnie brak informacji dla subpopulacji pacjentów z mutacją T315I. Wydaje się, że niniejsza subpopulacja powinna zostać oszacowana niezależnie od populacji po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu. Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym (od początku stycznia 2017 r. do końca grudnia 2019 r.). Wnioskodawca uzasadnił wybór 3-letniego horyzontu czasowego czasem niezbędnym do ustalenia się stanu równowagi od wprowadzenia nowej technologii. Brak uwag do założeń wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie wnioskodawcy jasno opisano zmiany w analizowanym rynku leków w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Iclusig. W analizie założono, że 100% pacjentów z analizowanej populacji będzie stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej). Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej, w której znajdują się oba opakowania preparatu Iclusig. Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładającą zmienność następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> • Liczebność populacji docelowej, • Koszty chemioterapii na podstawie danych z komun katu DGL • Koszty chemioterapii przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują schemat FLAM lub wszyscy pacjenci stosują schemat hyper-CVAD, • Zmodyfikowanym rozkład przebiegu leczenia w ramieniu ponatynibu – przy założeniu alternatywnej do obliczeń podstawowych krzywej przeżycia całkowitego po alloSCT, • Ograniczenie zakresu analizowanych kosztów wyłącznie do kosztów leków – odpowiednio ponatynibu i chemioterapii.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej określona została w relacji do liczebności populacji pacjentów z ALL leczonych dazatynibem. Jest to terapia, która bezpośrednio poprzedzać będzie zastosowanie ponatynibu u wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Wnioskodawca na podstawie opinii dwóch ekspertów założył skuteczność terapii dazatynibem na poziomie 31%, tj. 16 z 50 pacjentów leczonych dazatynibem otrzyma wskazanie do zastosowania ponatynibu – założenie wariantu podstawowego. Brak możliwości pełnej weryfikacji niniejszego założenia. Zgodnie z badaniem PACE (Cortes 2013) najlepszą odpowiedź na leczenie dazatynibem lub nilotynibem uzyskało od 17 do 43% pacjentów.

Zgodnie z danymi NFZ w 2015 roku (dane od kwietnia do listopada) 47 pacjentów było leczonych dazatynibem. Z kolei w roku 2016 (dane za 2 miesiące) 34 pacjentów było leczonych dazatynibem.

Ponadto roczny wzrost liczby pacjentów w analizowanym horyzoncie wnioskodawca ustalił na poziomie 0%. Bazując na wyżej cytowanych danych NFZ, należy stwierdzić, że corocznie może przybywać pacjentów po nieskutecznym leczeniu dazatynibem. W związku z tym założenie wnioskodawcy należy uznać za wariant minimalny BIA.

W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie ponatynibu w populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do takiego leczenia wynosić będzie od początku refundacji 100%. Odnalezione wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem. Tym samym wydaje się, że przyjęte przez wnioskodawcę założenie należy uznać za wariant maksymalny.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych oszacowania wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wyniki uwzględniające RSS [mln PLN]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln PLN]		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	3,69 ()	4,61 ()	4,74 ()
	Wydatki inkrementalne	1,93 ()	2,55 ()	2,66 ()
A1	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	2,95 ()	3,69 ()	3,79 ()
	Wydatki inkrementalne	1,54 ()	2,04 ()	2,13 ()
A2	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	4,43 ()	5,53 ()	5,69 ()
	Wydatki inkrementalne	2,32 ()	3,06 ()	3,19 ()
B1	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	3,69 ()	4,61 ()	4,61 ()
	Wydatki inkrementalne	1,94 ()	2,56 ()	2,67 ()
B2	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	3,69 ()	4,61 ()	4,74 ()
	Wydatki inkrementalne	2,36 ()	2,98 ()	3,09 ()
B3	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	3,69 ()	4,61 ()	4,74 ()
	Wydatki inkrementalne	1,51 ()	2,13 ()	2,24 ()
C1	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	3,69 ()	4,62 ()	4,75 ()
	Wydatki inkrementalne	1,93 ()	2,55 ()	2,67 ()
D1	Wydatki na terapię ponatynibem			
	Wydatki całkowite –scenariusz nowy	3,69 ()	4,61 ()	4,74 ()
	Wydatki inkrementalne	1,93 ()	2,55 ()	2,66 ()

Za wariant minimalny wnioskodawca uznał wariant, w którym koszty chemioterapii to koszty schematu hyper-CVAD (wariant B3). Warianty maksymalne, o zbliżonych wartościach prognoz to wariant maksymalnego oszacowania liczebności populacji (wariant A2) i wariant, w którym koszty chemioterapii to koszty schematu FLAM (wariant B2).

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie minimalnym (wariant B3) wskazują, że objęcie refundacją leku Iclusig w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 1,51 mln PLN () PLN z RSS) w 2017 roku;
- 2,13 mln PLN () PLN z RSS) w 2018 roku
- 2,24 mln PLN () PLN z RSS) w 2019 roku.

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz (wariant A2) wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego na poziomie:

- 2,32 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2017 roku;
- 3,06 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2018 roku;
- 3,19 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2019 roku.

Natomiast wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz (wariant B2) wysokości kosztów chemioterapii świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego na poziomie:

- 2,36 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2017 roku;
- 2,98 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2018 roku;
- 3,09 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2019 roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników podstawowych wyznaczonych w opracowaniu.

Warianty minimalnego i maksymalnego oszacowania liczebności populacji zmieniają kluczowe wyniki analizy podstawowej odpowiednio o +/-20%, co w przypadku obliczeń z uwzględnieniem RSS przekłada się na różnicę wydatków inkrementalnych w wysokości 0,3-0,4 mln PLN rocznie w porównaniu do wyniku podstawowego.

W wariantach, w których koszty chemioterapii nie są średnią ważoną kosztów schematów FLAM i hyper-CVAD, lecz określane są bezpośrednio na podstawie kosztów jednego z rozważanych schematów, kluczowe wyniki analizy zmieniają się o maksymalnie +/-30% w porównaniu do wyników wariantu podstawowego. Zmienność ta przekłada się na spadek/wzrost wydatków inkrementalnych o ok. 0,4 mln PLN.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Brak obliczeń.

6.4. Komentarz Agencji

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

- 1,93 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2017 roku;
- 2,55 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2018 roku;
- 2,66 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2019 roku.

Wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są niemal identyczne, ze względu na fakt, że większość preparatów i świadczeń uwzględnionych w obliczeniach jest w całości finansowana przez NFZ i MZ. Wyjątek stanowią wybrane leki stosowane w terapii działań niepożądanych lub preparaty stosowane przez pacjentów po przeszczepie szpiku. W wariantcie podstawowym obliczeń różnica wydatków z obu perspektyw nie przekracza 730 PLN dla całej populacji.

Ponadto patrz komentarz i ograniczenia wskazane w rozdziale 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy i 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów finansowania leków, wynikającemu z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, dotyczącej finansowania ze środków publicznych Iclusig w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Wzrost wydatków całkowitych płatnika w związku z refundacją preparatu Iclusig we wnioskowanej populacji, oszacowano na [] PLN w 2017 roku, [] PLN w 2018 roku i [] PLN w 2019 roku (wariant z RSS), tj. [] PLN w horyzoncie 3 lat.

Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją ponatynibu stanowić będzie proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka (RSS) oraz zmiana sposobu wyznaczania limitu finansowania w grupie limitowej: 178.3 Leki przeciwpsychotyczne - kwetapiina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Proponowana zmiana sposobu wyznaczania limitu finansowania polega na wyborze takiego potencjalnego opakowania limitowego, w którym liczba DDD jest wyższa niż w aktualnie obowiązującym opakowaniu limitowym w rozważanej grupie (przy zachowaniu identycznej ceny hurtowej za DDD). Jako proponowane opakowanie limitowe wybrano Kwetaplex XR 400 mg, 60 tabl (kod EAN – 5909990965441) o najwyższej liczbie DDD w opakowaniu.

Na podstawie liczby sprzedanych DDD kwetapiny od stycznia 2012 do lipca 2015 wyznaczono prognozowaną liczbę sprzedaży opakowań w latach 2017–2019, a na jej podstawie obliczono prognozowaną wartość refundacji leków w tej grupie w zależności od przyjętego opakowania limitowego. Prognozowane wartości refundacji w obu scenariuszach oraz oszczędności wynikające z przyjęcia proponowanego opakowania limitowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Prognozowana wartość refundacji leków w grupie 178.3 przy założeniu obecnego opakowania limitowego oraz proponowanego [mln PLN]

Kategoria wyniku	2017	2018	2019	2017-2019
Prognozowana wartość refundacji, przy założeniu obecnego opakowania limitowego	43,93	48,63	53,33	145,90
Prognozowana wartość refundacji przy założeniu proponowanego opakowania limitowego	41,90	46,38	50,87	139,15
Oszczędności wynikające z przyjęcia proponowanego opakowania limitowego	2,03	2,25	2,47	6,74

Zmiana sposobu wyznaczania limitu finansowania w grupie limitowej 178.3 spowoduje oszczędności na refundację leków w wysokości 2,03 mln PLN w 2017 roku, 2,25 mln PLN w 2018 oraz 2,47mln PLN w 2019 roku. Łączne oszczędności w latach 2017–2019 wyniosą **6,74** mln PLN .

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 35. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania PACE

Zapisy programu	Badanie PACE	Uwagi
Kryteria włączenia		
-	<ul style="list-style-type: none"> - ≤2 pkt. w skali ECOG, - ≥3 mies. oczekiwanej długości życia, - wystarczająco poprawne funkcjonowanie nerek (kreatynina w surowicy <1,5 × ULN), - wystarczająco poprawne funkcjonowanie wątroby (całkowita bilirubina 1,5 × ULN, ALT i AST 2,5 × ULN lub 5 × ULN przy zajęciu wątroby, czas protrombinowy 1,5 × ULN), - prawidłowa funkcja trzustki (lipaza ≤ 1,5 × ULN oraz amylaza ≤ 1,5 × ULN), - QTcF ≤450 ms (mężczyźni) i ≤470 ms (kobiety), - kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciąży oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji. 	<p>Istnieją różnice w kryteriach włączenia w zapisach uzgodnionego programu lekowego a protokołem badania PACE.</p> <p>W kryteriach włączenia do programu lekowego nie uwzględniono skali ECOG, dopuszczalnej oczekiwanej długości życia, parametrów laboratoryjnych oraz wykluczenia możliwości ciąży u pacjentek.</p>
Kryteria wykluczenia		
<p>1. u chorych włączonych z powodu oporności na dazatynib lub nawrotu hematologicznego – brak całkowitej remisji po 3 miesiącach leczenia ponatynibem,</p> <p>2. wystąpienie objawów nietolerancji ponatynibu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,</p> <p>3. progresja choroby w trakcie leczenia ponatynibem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie TKI ≥7 dni przed rozpoczęciem przyjmowania PON lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE (>1. stopnia, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym wcześniej przyjmowanymi preparatami, - Przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką ponatynibu, winkrystyny w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką dawką ponatynibu lub innego typu chemioterapii w ciągu 14 dni od pierwszej dawki ponatynibu, - Niewyleczenie działań niepożądanych (z wyjątkiem łysienia) spowodowanych stosowaniem wcześniejszych leków - autologiczny lub allogeniczny SCT w przebiegu <60 dni przed przystąpieniem do badania; oznaki GVHD lub GVHD wymagająca terapii immunosupresyjnej, - przyjmowanie preparatów, o których wiadomo, że powodują Torsades de Pointes, - konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej (z wyjątkiem krótkich serii kortykosteroidów), - wcześniejsze stosowanie ponatynibu, - MaHR, - aktywna choroba ośrodkowego układu nerwowego, - istotne lub aktywne schorzenia kardiowaskularne, w tym arytmia komorowa lub istotna klinicznie arytmia przedsionkowa, przebyte zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu, - istotne zaburzenia krzepnięcia niezwiązane z ALL Ph(+), - zapalenie trzustki lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie, - niekontrolowana hipertrójglicerydemia (trójglicerydy >450 mg/dL), - zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenia mogące wpływać na wchłanianie leku, - inne pierwotne nowotwory w przebiegu 3 lat przed badaniem (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ lub kontrolowanego raka gruczołu krokowego), - ciąża lub karmienie piersią, - duży zabieg chirurgiczny w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu, - aktywna infekcja (w tym zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV), - jakiegokolwiek inne schorzenie lub choroba, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub wpływały na ocenę bezpieczeństwa ocenianego preparatu. 	<p>W opinii Agencji zasadne wydaje się uwzględnienie w zapisach programu lekowego kryteriów wykluczenia z badania PACE, <u>ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń kardiowaskularnych</u></p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Iclusig (ponatynib) w leczeniu ALL Ph+ przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania preparatu Iclusig u pacjentów z ALL Ph+. W 5 publikacjach pozytywnie odniesiono się do finansowania preparatu Iclusig we wnioskowanym wskazaniu (SMC 2015, HAS 2015, TLV 2015, AWMSG 2014, PBAC 2015), natomiast w 1 wydano opinię pozytywną warunkową (CADTH 2015).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla ponatynibu stosowanego w leczeniu ALL Ph+

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2015	Pozytywna	SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. Ponatynib wykazał skuteczność u pacjentów z CML i ALL Ph+, którzy otrzymali dazatynib/nilotin b w drugiej linii lub dalszej linii terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej lub u których stwierdzono mutację T315I. Zaznaczono natomiast, że podczas stosowania ponatynbu obserwowano poważne działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym. W związku z powyższym przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem, należy ocenić stan układu krążenia stan pacjenta i monitorować go podczas trwania terapii. Ponatynib nie powinien być stosowany u pacjentów z przebyłym zawałem serca lub udarem mózgu, chyba, że potencjalne korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.
HAS 2015	Pozytywna	HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
TLV 2015	Pozytywna	TLV rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
PBAC 2015	Pozytywna	PBAC rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Iclusig u osób z nawracającą lub oporną ALL(Ph+) z mutacją T315I. PBAC wskazuje ponadto, że ponatynib ma rok gorszy profil toksyczności na imatynib, dazatynib i nilotin b, szczególnie w odniesieniu do poważnych zdarzeń naczyniowych.
AWMSG 2014	Pozytywna	Ponatynib (Iclusig) jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Walii w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych lub u pacjentów z mutacją T315I.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Iclusig u dorosłych pacjentów z ALL Ph +, u których stosowanie innych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) nie jest właściwe, ze względu na oporność i nietolerancję oraz u których wystąpiła mutacja T315I. Rekomendację wydano pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Belgia	n/d	n/d	n/d
Bułgaria	n/d	n/d	n/d
Chorwacja	n/d	n/d	bd.
Cypr	n/d	n/d	n/d
Czechy	n/d	n/d	n/d
Dania	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Estonia	n/d	n/d	n/d
Finlandia	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Francja	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Grecja	n/d	n/d	n/d
Hiszpania	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Holandia	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Irlandia	n/d	n/d	n/d
Islandia	n/d	n/d	n/d
Liechtenstein	n/d	n/d	n/d
Litwa	n/d	n/d	n/d
Luksemburg	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Łotwa	n/d	n/d	n/d
Malta	n/d	n/d	n/d
Niemcy	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Norwegia	100%	nie dotyczy	nie
Portugalia	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Rumunia	n/d	n/d	n/d
Słowacja	n/d	n/d	n/d
Słowenia	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Szwajcaria	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Szwecja	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Węgry	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Wielka Brytania	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Włochy	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Iclusig (ponatynib) jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) ze 100% poziomem refundacji ze środków publicznych. We wszystkich krajach, w których refundowany jest ponatynib, finansowanie odbywa się w ramach zarejestrowanych wskazań. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugalia i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką bold).

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od żadnego z przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613 i Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637 w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej

z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” wpłynął do AOTMiT dnia 19.04.2016 r., pismem znak: PLA.4600.91.2016.3.DJ z dnia 18.04.2016, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej.

Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Alternatywne technologie medyczne

Wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami dla ocenianej technologii, są schematy chemioterapii Hyper-CVAD (cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon) oraz FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron). Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji.

Nie odnaleziono badań pozwalających na ilościowe porównanie ponatynibu z komparatorami, a zidentyfikowane prace cechowały się wysokim poziomem zróżnicowania w odniesieniu do takich obszarów jak populacja, interwencja oraz oceniane punkty końcowe. Wobec tego w ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono wyłącznie porównanie jakościowe, polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników.

Ze względu na fakt, że żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) i obecności chromosomu Filadelfia, w niniejszej analizie odstępiono od przedstawienia charakterystyki i wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM. Szczegółowy opis badań dotyczących powyższych schematów chemioterapii włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz ich wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Populacji docelowej odpowiadało tylko badanie dla ponatynibu (PACE), w którym wyodrębniono kohorty chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą dazatynibu lub nilotynibu lub z obecnością mutacji T315I. Pacjenci po niepowodzeniu terapii DAZA/NILO stanowili 31% ogólnej populacji ALL Ph+, natomiast pacjenci z obecnością mutacji T315I 69%.

o Skuteczność ponatynibu

Skuteczność ponatynibu oceniono na podstawie jednoramiennego badania PACE. Pierwszorzędnym punktem końcowym była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR) do 6 mies. terapii ponatynibem, którą uzyskało 41% leczonych. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 2,9 tyg. Większą odpowiedź

cytogenetyczna (MCyR) osiągniętą w dowolnym momencie okresu obserwacji (mediana 6 mies.) raportowano u 47%, w tym u 38% była to odpowiedź całkowita.

Po okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii PFS stwierdzono u 7% chorych, natomiast przeżycie całkowite u 40% uczestników badania. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies., terapię PONA przerwało 97% pacjentów, przy czym u większości z nich (53%) było to spowodowane progresją choroby, 16% zmarło, a u 12% powodem była nieskuteczność terapii. W badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.

Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa ponatynibu dotyczyły okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. Dla pacjentów z ALL(Ph+). Najczęściej występującymi AE hematologicznymi w stopniu ≥ 3 . były: neutropenia (12%), anemia (12%), trombocytopenia (6%) oraz gorączka neutropeniczna (6%). Spośród AE niehematologicznych w stopniu ≥ 3 . najczęściej raportowano: zwiększony poziom lipazy (6%) oraz ból w jamie brzusznej (6%).

W badaniu raportowano również zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, które odnotowano u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów (najczęściej dławica piersiowa, zawał serca oraz choroba niedokrwienna serca); zdarzenia związane z niedrożnością naczyń mózgowych (najczęściej udar) odnotowano u 7,3% chorych; zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi u 6,9% pacjentów, zaś zdarzenia żyłne u 5,1% uczestników badania.

Zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatynibem zostało wskazane w wytycznych klinicznych NCCN 2014, rekomendacjach finansowych PBAC 2015, SMC 2015 oraz publikowanych komunikatach na stronach URPL, EMA i FDA. Podkreślono przy tym istotność oceny układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem i monitorowanie stanu pacjenta w trakcie terapii, w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności między innymi na podstawie wyników odnalezionych w przeglądzie systematycznym jednoramiennych badań klinicznych – PACE (ponatynib) oraz Kren 2001 (schemat FLAM i hyper-CVAD). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano porównanie ponatynibu z schematami chemioterapii (FLAM i hyper-CVAD), pomimo że dla tego porównania nie odnaleziono opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

W opinii analityków Agencji model dobrze odwzorowuje progresywny przebieg choroby oraz jest częściowo dostosowany do wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest brak implementacji zapisów programu lekowego, dotyczących czasu leczenia w programie do wystąpienia progresji choroby („w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby” oraz u pacjentów leczonych ponatynibem z powodu nietolerancji na dazatynib i z mutacją T315I).

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest kwalifikowanie do alloSCT wszystkich pacjentów uzyskujących MaHR po 3 miesiącach leczenia ponatynibem. Ponadto pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce chemioterapii (schemat FLAM i hyper-CVAD) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 154 754 () PLN/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS, natomiast dla chemioterapii wyniósł 1 690 210 PLN/QALY.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

- 1,93 mln PLN () PLN z RSS) w 2017 roku;
- 2,55 mln PLN () PLN z RSS) w 2018 roku
- 2,66 mln PLN () PLN z RSS) w 2019 roku.

Wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są niemal identyczne, ze względu na fakt, że większość preparatów i świadczeń uwzględnionych w obliczeniach jest w całości finansowana przez NFZ i MZ. Wyjątek stanowią wybrane leki stosowane w terapii działań niepożądanych lub preparaty stosowane przez pacjentów

po przeszczepie szpiku. W wariancie podstawowym obliczeń różnica wydatków z obu perspektyw nie przekracza 730 PLN dla całej populacji.

Ponadto patrz komentarz i ograniczenia wskazane w rozdziale 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy i 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zidentyfikowano rozbieżności kryteriów włączenia i wykluczenia do badania PACE z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania preparatu Iclusig u pacjentów z ALL Ph+. W 5 publikacjach pozytywnie odniesiono się do finansowania preparatu Iclusig we wnioskowanym wskazaniu (SMC 2015, HAS 2015, TLV 2015, AWMSG 2014, PBAC 2015), natomiast w 1 wydano opinię pozytywną warunkową (CADTH 2015).

Uwagi dodatkowe

Brak dodatkowych uwag.

13. Źródła

Problem decyzyjny	
CHMP	Iclusig CHMP assessment report EMA/CHMP/220290/2013
Gajewski 2013	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013;
Gajewski 2013	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013;
Giebel 2013/PTOK 2013	Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i choniaki limfoblastyczne Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom 2. Gdańsk 2013.
Hołowiecki 2011	Hołowiecki J. Hematologia kliniczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL;
Krzakowski 2013	Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica;
Seferyńska 2007	Seferyńska I. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, s. 268-275;
Analiza kliniczna	
Cortes 2013	Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Ie CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N.Engl.J.Med. 369(1533-4406 (Electronic)):1783–1796.
Cortes 2014a	A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia: Update after a Minimum of 27 Months Follow-up for Ongoing Patients. Clinical study report update. AP24534-10-201.
Cortes 2015	Cortes J, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. 2015 ASCO Annual Meeting; 2015; 33:suppl; abstr e18052.
Cortes 2014b	Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Ie CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2014) Long-term follow-up of ponatin b efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. Blood 124(21.)
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
ACC 2014	Wytyczne ACC. Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma - Adult. Dostęp: http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/practice-algorithms/ca-treatment-all-adult-web-algorithm.pdf .
ACS 2014	Wytyczne ACS. Leukemia – Acute Lymphocytic (Adults). American Cancer Society Dostęp: http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003109-pdf.pdf .
ASCO 2014	Wytyczne ASCO. Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL: Treatment Options. Dostęp: http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options .
AWMSG 2014	Rekomendacja AWMSG w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib). Dostęp: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1163 .
CADTH 2015	Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatyn b). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml_all_in_rec.pdf .
HAS 2015	Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatin b) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf .
NCCN 2014	Wytyczne NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2014. Dostęp: http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/all.pdf .
NCI 2015	Wytyczne NCI. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment-for health professionals. Dostęp: http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#section/all .
NHS 2014	Wytyczne NHS. Kent & Medway - Cancer. NHS Dostęp: The Management of Leukaemia Oncological Treatment Guidelines for the Management of Leukaemia & Pathway of Care.
PBAC 2015	Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib). Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-07/web-outcomes-july-2015-positive-recommendations.pdf .
SMC 2015	Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advices/ponatinib_iclusig_FINAL_March_2015_for_website.pdf .
TLV 2015	Rekomendacja TLV w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatyn b) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/bes150327-iclusig.pdf .
UHN 2015	Wytyczne UHN. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practise Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia.
Bezpieczeństwo	
URPL 2013	Prezes URPL. (2013) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 27.11.2013 r. dotycząca stanowiska Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig. URPL Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/komun/katy-prezesa/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-27-11-2013-r-dotyczaca-stanowiska-komitetu-prac-europejskiej-agencji-lekow-w-sprawie-powaznych-zagrozen-zwiazanych-z-# .

URPL 2014	Prezes URPL. (2014) Informacja z dnia 2014.11.03 r. dotycząca stanowiska Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie podjęcie dalszych kroków w celu zminimalizowania ryzyka niedrożności naczyń krwionośnych w przypadku stosowania leku Iclusig. URPL Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/article/informacja-z-dnia-2014-11-03-r-dotyczaca-stanowiska-europejskiej-agencji-lekow-ema-w-sprawie-podjecie-dalszych-krokow-w-celu-zminimalizowania-ryzyka-n .
EMA 2013	European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig (ponatinib) in order to minimise risk of blood clots. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500155451.pdf
ENA 2014	European Medicines Agency recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176331.pdf .
EMA 2015	EMA. Opinions on safety variations July 2015 adopted at the CHMP meeting of 20-23 July 2015. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2015/07/WC500190954.pdf
Ekonomia	
Kern 2001	Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. (2001) Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. <i>Ann. Hematol.</i> 80(6):334–339.
Koller 1997	Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Kornblau S, Murphy S, Keating M. (1997) The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 11(12):2039–2044.
Loveman 2012	Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. (2012) Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 16(23):iii–xiii, 1–137.
Szabo 2010	Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. (2010) A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. <i>Value Health</i> 13(1):103–111.
Tavernier 2007	Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, i in. (2007) Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. <i>Leukemia</i> 21(9):1907–1914.
Van Agthoven 2001	van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. (2001) Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. <i>Eur. J. Cancer</i> 37(14):1781–1789.

14. Załączniki

- Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego „*Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)*”
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2016.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.