

Rekomendacja nr 38/2016

z dnia 6 lipca 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib), tabl. powl., 5 mg, 60 tabl.; Iclusig (ponatynib), tabl. powl., 45 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, **pod warunkiem:**

- wyeliminowania z programu pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i skłonnością do powikłań zakrzepowych;
- zaproponowania instrumentu podziału ryzyka polegającego na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku niezyskania remisji po leczeniu ponatynibem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem ponatynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii w populacji chorych na ALL(Ph+), co może być spowodowane faktem, że ALL, z uwagi na częstość występowania w populacji, jest uznawana za chorobę rzadką, zaś w takim wypadku trudno jest o wysoce wiarygodne dowody naukowe. Dla ocenianej interwencji dostępne jest jedynie jedno jednoramienne badanie II fazy (PACE), w którym wzięło udział 32 pacjentów z ALL(Ph+), odpowiadających populacji docelowej

wskazanej we wniosku refundacyjnym. Z uwagi na to, że badania dla technologii alternatywnych zostały przeprowadzone w populacjach pacjentów nieodpowiadających ściśle wnioskowanym wskazaniom, niemożliwa była ocena porównawcza ponatynibu względem tych technologii.

Wyniki badania PACE wskazują, że odpowiedź hematologiczną większą uzyskaną do 6. miesiąca terapii osiągnęło 41% pacjentów, a mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia tego punktu końcowego wynosiła 2,9 tyg. Jednakże zwrócono uwagę na zdarzenia związane z niedrożnością naczyń krwionośnych, odnotowano je 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. Na wyżej wskazane zwiększone ryzyko działań niepożądanych zwrócono uwagę w kilku wytycznych klinicznych (National Comprehensive Cancer Network 2014, rekomendacjach finansowych Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015, Scottish Medicines Consortium 2015) oraz komunikatach opublikowanych na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, European Medicines Agency (EMA) i Food and Drug Administration (FDA). Dlatego też z uczestnictwa w proponowanym programie lekowym powinni zostać wyłączeni pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego i skłonnością do powikłań zakrzepowych. Ponadto wskazane jest, aby decyzje o podjęciu terapii ponatynibem były podejmowane przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta, po szczegółowej analizie korzyści do ryzyka jego stosowania.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykazał na efektywność kosztową wnioskowanej technologii. Jednakże należy mieć na uwadze, iż z przedstawionymi wyliczeniami związane są ograniczenia wnioskowania, wynikające z oparcia modelowania na wynikach analizy klinicznej, gdzie badania dla komparatorów (jednoramienne) obejmowały populacje niezgodne z wnioskowaną. Jednocześnie w modelu nie uwzględniono możliwości uzyskania odpowiedzi u pacjentów leczonych schematami FLAM i hyper-CVAD i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych. Dodatkowo model przedstawiony przez wnioskodawcę nie do końca odwzorowuje kryteria włączenia/wykluczenia przedstawione w omawianym programie lekowym, mogące wpływać na zaniżenie kosztów wnioskowanej substancji.

Analiza wpływu na budżet w wariancie bez RSS wskazuje na obciążenie na poziomie od około 1,9 mln do 2,7 mln zł w zależności od roku analizy, jednak do przedstawionych wyników należy podchodzić z ostrożnością, z uwagi na niepewność związaną ze sposobem oszacowania populacji docelowej. Wnioskodawca przyjął założenia o: zerowym rocznym przyroście populacji i skuteczności terapii dazatynibem na poziomie 31% na podstawie dwóch opinii eksperckich. Natomiast dane z badania PACE wskazują na odpowiedź na leczenie oscylującą między 17% a 43%, zaś dane NFZ dla pierwszych miesięcy 2016 r. na utratę pacjentów z terapii dazatynibem w stosunku do roku ubiegłego, co sugeruje, że corocznie może przybywać pacjentów po nieskutecznym leczeniu dazatynibem.

Ponatynib jest opcją terapeutyczną zalecaną w międzynarodowych wytycznych - na 5 rekomendacji klinicznych, odnoszących się do wnioskowanej technologii, 3 były pozytywne, a 2 były pozytywne warunkowe. Także wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność finansowania ocenianej technologii - na 6 rekomendacji 5 było

pozytywnych, a 1 była pozytywna pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

Należy wskazać, że nie ma czynników predykcyjnych dla skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej I i II generacji, jednakże przy mutacji T3151 genu BCR-ABL są one nieskuteczne. Natomiast terapia ponatynibem wykazuje pewną skuteczność w populacji chorych z mutacją T3151 i ekspresją chromosomu Philadelphia, co czyni ją typową terapią personalizowaną dla tej grupy pacjentów. Jej zastosowanie daje chorym możliwość uzyskania remisji i szansę na przeszczep allogenicznych komórek macierzystych, dlatego też Prezes uważa za zasadne finansowanie tej terapii ze środków publicznych. Jednak, z uwagi na skąpe dowody naukowe i związane z nimi ograniczenia wnioskowania, niezbędne jest zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. nieuzyskania remisji po leczeniu ponatynibem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637 – proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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 limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph) powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów dwóch 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.

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 2013 na terenie Polski roku wystąpiło 2234 przypadków nowych zachorowań na białaczki limfoblastyczne (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1307 osób. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C91.0 „Ostra białaczka limfoblastyczna” w 2014 i 2015 r wynosiła odpowiednio: 1563, 1536 osób. Natomiast liczba pacjentów, u których zastosowano program lekowy: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)” w 2015 i 2016 (dane dla stycznia i lutego) roku wynosiła odpowiednio: 47, 34.

Według danych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku, 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%. Aktualnie wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(–) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*).

Alternatywna technologia medyczna

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.

Natomiast zgodnie z wnioskowanym wskazaniem ponatynib ma być stosowany u pacjentów w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. Dlatego też aktualnie we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, komparatorami dla ocenianej technologii, są schematy chemioterapii Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon) oraz FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron).

Opis wnioskowanego świadczenia

Ponatynib wpływa na aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Iclusig zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów z:

- 1) fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I;
- 2) 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.

Wnioskowane wskazanie jest identyczne jak rejestracyjne podane w pozycji drugiej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił 1 badanie dotyczące skuteczności ponatynibu:

- PACE – jednoramienne, prospektywne badanie II fazy. Jakość metodologiczna oceniona została na 7/8 pkt wg skali NICE. Przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby. Do badania zrekrutowano 32 pacjentów z ALL(Ph+) z opornością lub brakiem tolerancji na dazatynib/nilotinib lub z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine-kinase inhibitor* - TKI). 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. 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).

Pierwszorzędowym punktem końcowym, w badaniu PACE, dla pacjentów z ALL(Ph+) była odpowiedź hematologiczna większa (ang. *major hematologic response* - 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 odpowiedzi cytogenetycznej większej (ang. *major cytogenetic response* – MCyR).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił 4 badania ukierunkowane na ocenę chemioterapii w schemacie:

- hyper-CVAD:
 - Koller 1997 – jednośrodkowe, prospektywne badanie obejmujące chorych z nawrotem białaczki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 10 chorych (15%).
- FLAM:
 - Giebel 2006 – 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%);
 - Kern 2001 – została ukierunkowana 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%);
 - Koller 1999 – 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.

Populację docelową stanowią chorzy z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii TKI lub z obecnością mutacji T315I. Populację taką obejmowało 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, odstąpiono od przedstawienia charakterystyki i wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu PACE prawdopodobieństwo rocznego przeżycia pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynosiło 40% (mediana 8 miesięcy), a roczne przeżycie wolne od progresji wynosiło 7% (mediana 3 mies.).

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 całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (ang. *complete cytogenetic response* - 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%.

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

- ze stwierdzoną opornością na wcześniejsze leczenie TKI (większość chorych w badanej grupie (26 osób, 81%) było uprzednio leczonych za pomocą ≥ 2 TKI, natomiast u pozostałych

(6 osób, 19%) stosowano uprzednio tylko 1 linię) 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 - 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.

Zgodnie z badaniem PACE wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatynibem u chorych z ALL (Ph+) w podziale na subpopulacje przedstawiały się następująco:

- pacjenci po niepowodzeniu TKI:
 - MaHR odnotowano u 50% leczonych (n=5);
 - MCyR odnotowano u 60% leczonych (n=6);
 - CCyR odnotowano u 50% leczonych (n=5);
- pacjenci z mutacją T315I:
 - MaHR odnotowano u 36% leczonych (n=8);
 - MCyR odnotowano u 41% leczonych (n=9);
 - CCyR odnotowano u 32% leczonych (n=7);
- pacjenci leczeni uprzednio 2 TKI:
 - MaHR odnotowano u 36% leczonych (n=5);
 - MCyR odnotowano u 43% leczonych (n=6);
 - CCyR odnotowano u 36% leczonych (n=5).

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 zdarzeń niepożądanych (2 pacjentów), decyzją lekarza (1 pacjent), wycofaniem zgody (1 pacjent) oraz innymi przyczynami (1 pacjent).

Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z fazą kryzy blastycznej CML (wzrost liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę) po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2). Mediana okresu obserwacji w populacji łącznej (razem z przewlekłą białaczką szpikową: CML-CP oraz CML-AP) wynosiła 27,9 mies., co odpowiada 659 pacjento-latam terapii ponatynibem. Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events - 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.

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%).

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.

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, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest randomizowanych badań klinicznych przedstawiających skuteczność wnioskowanej interwencji;
- brak jest badań odnoszących się do skuteczności komparatorów we wnioskowanej populacji. W żadnej z publikacji nie zastosowano kryteriów odnoszących się do:
 - obecności chromosomu Filadelfia;
 - wcześniejszej terapii TKI lub obecności mutacji T315I. We wszystkich rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków przeciwbiałaczkowych;
- w badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem, co jest istotne w kontekście wysokich odsetków działań niepożądanych.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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, wobec czego trudno wnioskować czy skuteczność ponatynibu w populacji docelowej będzie taka jak wykazana w badaniu PACE;
- badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską liczebnością prób – 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+);
- wyniki dla niektórych punktów końcowych (AE ogółem) pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z wynikami chorych w fazie kryzy blastycznej CML;

- zarówno w badaniu PACE, jak i w 3 innych badaniach włączonych (wyjątkiem była praca Giebel 2006) nie przedstawiono danych na temat ilości przeprowadzonych przeszczepów alloSCT po terapii farmakologicznej, dlatego też wnioskowanie odnośnie przeżycia całkowitego obarczone jest niepewnością. Ponadto 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;
- 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;
- 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 ostrą białaczką szpikową (AML) (Kern 2001) lub AML i CML-BP (Koller 1999);
- w ramach badań dotyczących schematu FLAM stosowane odmienne schematy dawkowania, szczególnie w odniesieniu do cytarabiny od 100 mg/m² do 1000 mg/m²;
- 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);
- w analizie 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%;
- nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, u których przed włączeniem do badania przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych (28% populacji ALL Ph+) (w badaniu PACE);
- w publikacji Cortes 2013 nie określono czasu, w jakim miały być uzyskane drugorzędowe punkty końcowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku przedstawiona propozycja instrumentu podziału ryzyka (ang. Risk sharing scheme – RSS) zakładała

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) + Ministerstwo Zdrowia (MZ)) oraz wspólnej (NFZ+MZ+pacjent). Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

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 panatynibem;
- koszt monitorowania, koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz koszt transfuzji u pacjentów po zakończeniu chemioterapii;
- koszty leczenia działań niepożądanych po leczeniu panatynibem;
- koszty leczenia u schyłku życia.

W ramach perspektywy MZ uwzględniono koszty związane z poszukiwaniem dawcy do alloSCT.

Zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę założeniami ICUR wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - 85 247 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;

- [redacted] PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- z perspektywy wspólnej:
 - 85 271 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - [redacted] PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS.

Oszacowana na podstawie powyższych wyników cena progowa wynosi:

- 69 436 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- 69 417 PLN z perspektywy wspólnej.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają ponadto wpływ następujące czynniki:

- w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę nie zostały w pełni zaimplementowane zapisy programu lekowego:
 - zgodnie z kryteriami w programie pacjent jest leczony do wystąpienia progresji choroby („w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby”), natomiast w modelu założono, że pacjenci są leczeni maksymalnie 3 miesiące. Przyjęcie stałego maksymalnego okresu leczenia ponatynibem wynoszącego 3 miesiące jest założeniem zaniżającym całkowity koszt wnioskowanej substancji;
 - 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;
- przedstawiony przez wnioskodawcę 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.

Natomiast na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- dane dotyczące przeżycia dostępne były w ograniczonym horyzoncie czasowym, dlatego też konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont;
- dane dotyczące: kosztów monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty działań niepożądanych, zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów, przy czym należy mieć na uwadze że rzeczywiste koszty mogą być odmienne;
- ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla ALL, użyto tych uzyskanych dla fazy blastycznej w CML, ale istnieje ryzyko, że rzeczywiste wyniki mogą być odmienne.

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). W przypadku przyjęcia horyzontu 6 miesięcznego CUR wzrósł z 155 tys PLN/QALY do prawie 1,6 mln PLN/QALY. Natomiast w przypadku przyjęcia horyzontu 18 miesięcznego CUR wzrósł do prawie 700 tys PLN/QALY.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

Przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy oraz jego założeń koszt jednego cyklu ponatynibu jest porównywalny z jednym cyklem chemioterapii przy urzędowej cenie zbytu wnioskowanego leku wynoszącej:

- 782,06 PLN – za Iclusig tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613;
- 1 173,09 PLN – za Iclusig tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii ponatynibem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 3 letnim horyzoncie czasowym ze perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania choroby,
- koszty transplantacji szpiku i przebiegu leczenia po transplantacji szpiku
- koszty leczenia u schyłku życia.

Wnioskodawca oszacował populację docelową na 16 pacjentów każdego roku analizy.

Zgodnie z powyższymi założeniami lek Iclusig spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 1,93 mln PLN w 2017 roku;
 - 2,55 mln PLN w 2018 roku
 - 2,66 mln PLN w 2019 roku.
- z uwzględnieniem RSS:
 - ████████ PLN w 2017 roku;
 - ████████ PLN w 2018 roku
 - ████████ PLN w 2019 roku.

Ograniczenia analizy

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistego, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego. 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 jest 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 analizy wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wykluczenie możliwości leczenia do wystąpienia progresji choroby w modelu wnioskodawcy zwiększa istotnie ryzyko niedoszacowania kosztów leczenia ponatynibem. Ponadto, z uwagi na ograniczenia wnioskowania na podstawie analizy klinicznej niezbędne jest zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. niezyskania remisji po leczeniu ponatynibem.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analizując proponowany program lekowy zidentyfikowane następujące nieścisłości:

- istnieją różnice w kryteriach włączenia w zapisach uzgodnionego programu lekowego a protokołem badania PACE. W kryteriach włączenia do programu lekowego nie uwzględniono skali ECOG, dopuszczalnej oczekiwanej długości życia, parametrów laboratoryjnych oraz wykluczenia możliwości ciąży u pacjentek;
- wydaje się zasadne uwzględnienie w zapisach programu lekowego kryteriów wykluczenia z badania PACE, ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń kardiowaskularnych (ze względu na profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na: zaproponowaniu przez podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka oraz zmianie sposobu wyznaczania limitu finansowania w grupie limitowej: 178.3 Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina 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.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- 3 nie wymieniały ponatynibu jako opcji terapeutycznej we wnioskowanej populacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 / Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) 2012 – wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem. W protokole leczenia chorych na ALL Ph(+) poniżej 55 r.ż, zawarto informację, że w przypadku braku remisji po zastosowaniu dazatynibu w II linii leczenia indukcyjnego, należy zastosować leczenie eksperymentalne;
 - National Cancer Institute (NCI) 2015 oraz University Health Network (UHN) 2015 – wytyczne tych organizacji nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem;
- 3 były pozytywne:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 – pacjentom z dodatnim chromosomem Ph+ zalecana jest terapia celowana wraz ze standardową chemioterapią z zastosowaniem: imatynibu, dazatynibu, nilotynibu oraz ponatynibu.

Jednakże wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem;

- American Cancer Society (ASC) 2016 – w ramach terapii celowanej wytyczne wskazują, że u pacjentów z ALL Ph + rekomendowane jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatinibu, dasatynibu, nilotynibu, bozutynibu, ponatinib. Jednakże wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014 – wytyczne wskazują, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie indukujące remisję u pacjentów z ALL Ph+, istnieje możliwość zastosowania zarówno dazatynibu, jak i ponatynibu, nilotynibu lub bozutynibu w połączeniu z chemioterapią lub terapią korytkosteroidami. Zgodnie z treścią wytycznych ponatynib wykazuje aktywność przeciw mutacjom T315I i jest skuteczny w leczeniu pacjentów z opornością lub postępującą chorobą pomimo stosowania innych TKI. Autorzy wytycznych zaznaczają jednak, że stosowanie ponatynibu jest związane z wysoką częstością występowania poważnych zdarzeń naczyniowych (np udarów, ataków serca, niedokrwienia tkanki). Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.
- 2 z nich były warunkowe:
 - MD Anderson Cancer Centre (ACC) 2014 – wytyczne rekomendują w leczeniu pacjentów z ALL z Ph+ zastosowanie schematu chemioterapii Hyper-CVAD* + dasatynib +/- rutyksymab. Natomiast w badaniach klinicznych rozważane są ponadto schematy:
 - Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) + ponatynib +/- rutyksymab,
 - Hyper-CMAD (cyklofosfamid, liposomalna winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon)+ dasatynib (lub imatynib) +/- rutyksymab.
 - W przypadku uzyskania remisji zalecany jest allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.
 - National Health Service (NHS) 2014 – zgodnie z wytycznymi u pacjentów ALL z Ph+ z mutacją T315I można rozważyć zastosowanie ponatynibu. Jednakże wytyczne nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.

Jednakże należy wskazać, że żadne z odnalezionych wytycznych nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- 5 było pozytywnych:
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2015
 - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014
- 1 była warunkowa:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 – 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Iclusig jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. 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. Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugalia i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.91.2016.3.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613; Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637, ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 56/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib kod EAN: 7640159433613, w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0) oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib kod EAN: 7640159433637, w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib kod EAN: 7640159433613, w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib kod EAN: 7640159433637, w ramach programu lekowego: Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)
3. Raport nr OT.4351.14.2016. 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.
4. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (data dostępu 23.06.2016)