



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 przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10
C92.1) ponatynibem”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.21.2016

Data ukończenia: 22 lipca 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
CHR	Całkowita odpowiedź hematologiczna
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>)
CMR	Całkowita odpowiedź molekularna
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>)
EFS	Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (Graft versus host disease)
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>)
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>)
MMR	Większa odpowiedź molekularna
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 liczości 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika 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>)
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
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	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ponatynibu	35
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności alloSCT	39
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	69
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	85
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	89
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	90
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	91
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	91
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	91
12.	Kluczowe informacje i wnioski	92
13.	Źródła.....	95
14.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 19.05.2016
PLA.4600.163.2016.3.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. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613;
 - Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637.
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”
-

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. - [REDACTED]
 - Iclusig (ponatynib), 45 mg, 30 tabl. - [REDACTED]
-

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 19.05.2016, znak PLA.4600.163.2016.3.DJ (data wpływu do AOTMiT 19.05.2016), 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., 15 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 14.06.2016, znak OT.4351.21.2016.TI.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.185.2016.11.BR z dnia 23.06.2016 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji przez Ministerstwo Zdrowia w dniach 13.07.2016 r. pismem znak PLR.4600.185.2016.12.BR z dnia 13.07.2016 r.

Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Analiza ekonomiczna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], 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 (ponatynib), tabl. powł., 5 mg, 60 tabl., kod EAN 7640159433613 Iclusig (ponatynib), tabl. powł., 45 mg, 30 tabl., kod EAN 7640159433637
Kod ATC	L01XE24
Substancja czynna	ponatynib
Wnioskowane wskazanie	Pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.
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 czynn ków 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 ponatynibu 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 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. 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 wieloośrodkowym 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 ponitynibu 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 CHPM 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) był przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+).

Przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu były inne produkty lecznicze należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. W 2012 roku przedmiotem oceny AOTMiT były preparaty: Tasigna (nilotynib) oraz Sprycel (dazatynib). Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, wydał pozytywne stanowisko dla substancji czynnej nilotynib natomiast negatywną opinię dla substancji czynnej dazatynib we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Iclusig (ponatynib), 15 mg, 60 tabl. - ██████████; Iclusig (ponatynib), 45 mg, 30 tabl. - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”
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 przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ponatynibem 1.1. Kryteria kwalifikacji 1) przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla świadczeniobiorcy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku, należy wszcząć procedurę kwalifikacji do leczenia przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.
Kryteria wyłączenia z programu	1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na ponatynib; 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3) stan sprawności 3-4 według WHO; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: - brak remisji hematologicznej, - brak remisji cytogenetycznej minimalnej (odsetek komórek Ph(+) w szp ku >95%) 5) brak częściowej remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph(+) w szp ku >35%) po 6 miesiącach lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR1) 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji ABL

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym (tj. przewlekłą białaczką szpikową z występującą opornością na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub gdy zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

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 CML zakwalifikowane są do 3 odrębnych grup limitowych:

- 1059.0, Dazatynib;
- 1072.0, Nilotynib;
- 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 wskazaniami 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

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Źródło: Szczeklik 2011, PTOK 2013

Epidemiologia

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

Źródło: PTOK 2013

Etiologia i patogenez

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

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

Źródło: Żolniarowicz 2010, PTOK 2013

Leczenie i cele leczenia

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

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

Źródło: Szczeklik 2011

Przebieg naturalny

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3-fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę. W ~50% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 30% limfoblastów. Niekiedy (u ~10% chorych) dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku. Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

Źródło: Szczeklik 2011

Rokowanie

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

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

Źródło: PTOK 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – marzec

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania klinicznego we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla ponatynibu, populację docelową stanowią pacjenci z CML z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Zdefiniowana populacja docelowa obejmowała będzie:

- Pacjentów w 4 linii leczenia, po niepowodzeniu 3. linii terapii (imatynib oraz obydwie finansowane w Polsce TKI II generacji, tj. nilotynib oraz dazatynib),
- chorych z obecnością mutacji T315I,
- pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii nilotynib i/lub dazatynib, o ile wszystkie inne opcje farmakologiczne zostały już wykorzystane.

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne, wskazują, że u chorych z CML należy stosować leki z grupy TKI, przy czym jako 1. linię terapii wskazywany jest imatynib, a według PTOK 2013, PALG 2013, NCCN 2015, ELN 2013 i ESMO 2012, w I rzucie leczenia CML zastosować można również nilotynib i dazatynib. Wybrany sposób terapii powinien być kontynuowany do momentu pojawienia się objawów nietolerancji lub oporności na stosowane leczenie.

W kolejnych liniach terapii, po stwierdzeniu progresji/nietolerancji na imatynib, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania dazatynibu, nilotynibu, ponatynibu oraz bozutynibu. Wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem w I linii leczenia oraz dazatynibem/ nilotynibem w 2 i 3 linii leczenia. Większość rekomendacji odnosi się do schematów postępowania po niepowodzeniu co najwyżej 2 linii leczenia CML w fazie przewlekłej (imatynibu i innego TKI). Według wytycznych PTOK 2013, PALG 2013, ELN 2013, ESMO 2012 w przypadku niepowodzenia terapii 2 uprzednio stosowanymi TKI, w 3 linii należy rozważyć przeprowadzenie allo-HCT lub zastosowanie innego TKI. W publikacji NCCN 2015 oraz ELN 2013 zawarto ponadto informację, że ponatynib stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów którzy nie odpowiedzieli na uprzednie leczenie 2 lub więcej TKI.

Ponadto rekomendacje PTOK 2013, PALG 2013, AHS 2015, NCCN 2015 wskazują, że u pacjentów z CML z mutacją T315I rekomendowane jest rozważenie allo-HCT lub zastosowanie ponatynibu.

W leczeniu pacjentów z CML w fazie akceleracji i kryzy blastycznej rekomendowane jest stosowanie TKI, jednakże nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do ponatynibu. W fazie kryzy blastycznej rekomendowane jest ponadto połączenie terapii TKI i chemioterapii. Celem terapii za

pomocą TKI u pacjentów z CML w fazie akceleracji i kryzy blastycznej jest uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i przywrócenie przewlekłej fazy choroby, a po jej uzyskaniu, kwalifikacja do allo-HCT lub kontynuacja terapii, gdy nie ma możliwości przeprowadzenia transplantacji. Polskie wytyczne PALG 2013, zwracają uwagę, że do czasu zastosowania imatynibu allo-HSC była uważana za jedyną metodę pozwalającą na trwałe wyleczenie CML. Jednak ze względu na duże ryzyko powikłań związanych z tą procedurą – w tym śmiertelnych, od czasu wprowadzenia TKI allo-HCT jest metodą zarezerwowaną do zastosowania w przypadku uzyskania drugiej fazy przewlekłej po wystąpieniu akceleracji lub kryzy blastycznej, a także w obliczu całkowitej oporności na TKI.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
<p>PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi PTOK oraz PALG, leczeniem 1.-liniowym pacjentów z CML jest terapia imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem w dawkach zależnych od fazy choroby. Przy podejmowaniu decyzji o doborze leczenia należy ocenić stan biologiczny pacjenta, ryzyko niepomyślnego przebiegu choroby oraz obecność chorób współistniejących. PALG zaleca, by rozważyć rozpoczęcie terapii od TKI II generacji (nilotynib lub dazatynib) z uwagi na dowody świadczące o wyższej skuteczności tych interwencji. Leczenie należy rozpocząć niezwłocznie po diagnozie, gdyż jego odwlekanie może pogarszać późniejszą odpowiedź na leczenie. Wybrany sposób terapii winien być kontynuowany do momentu pojawienia się objawów nietolerancji lub oporności na stosowane leczenie.</p> <p>U niektórych chorych można rozważyć łączne zastosowanie z TKI chemioterapii podobnej do wykorzystywanej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej, w zależności od typu przełomu blastycznego CML. W każdym z wymienionych przypadków, zarówno w fazie AP, jak i BP, po uzyskaniu poprawy hematologicznej i cytogenetycznej należy rozważyć allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) od zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.</p> <p>Niemożliwość uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych w pierwszej linii za pomocą wymienionych leków określa się mianem oporności pierwotnej. Oporność na TKI może się także pojawić u chorych, u których po podaniu tych leków uzyskano określoną odpowiedź na leczenie, na przykład hematologiczną, cytogenetyczną lub molekularną, a następnie ją utracono (oporność wtórna).</p> <p>Przełamanie oporności na IM stało się możliwe dzięki opracowaniu leków II generacji lepiej strukturalnie dopasowanych do budowy kinazy lub o odmiennym mechanizmie działania. Zarówno NILO, jak i DAZA hamują zależną od ATP fosforylację większości z mutantów BCR-ABL1, z wyjątkiem T315I. Jednym z bardziej obiecujących leków w terapii pacjentów z mutacją T315I jest TKI III generacji ponatynib (Ariad Pharmaceuticals)</p> <p>U pacjentów ze wznową cytogenetyczną należy zmienić terapię na alternatywny TKI inny niż imatynib (postępowanie preferowane) lub eskalować dawkę imatynibu do maks. 800 mg/d., jeśli występuje dobra tolerancja (jeśli chory nie jest kandydatem do terapii dazatynibem, nilotynibem, bosutynibem, ponatynibem lub omacetaksyną). Należy również ocenić możliwość wykonania allo-HSCT w zależności od odpowiedzi na terapię drugiej linii lub rozważenie leczenia w ramach próby klinicznej.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące postępowanie w przypadku stwierdzenia nietolerancji, odpowiedzi suboptymalnej, niepowodzenia terapii lub obecności objawów ostrzegawczych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem według zaleceń European LeukemiaNet z 2009 roku.</p> <table border="1" data-bbox="392 1491 1391 2029"> <thead> <tr> <th>Odpowiedź na leczenie</th> <th>Druga linia leczenia</th> <th>Trzecia linia leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nietolerancja</td> <td>Nilotynib, dazatynib</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź suboptymalna</td> <td>1. Imatynib 600 lub 800 mg 2. Nilotynib, dazatynib 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich</td> <td>1. Kontynuuj nilotyn b lub dazatynib 2. allo-HSCT w przypadku występowania objawów ostrzegawczych (przed wystąpieniem oporności hematologicznej, nabyciem mutacji) i jeśli ryzyko transplantacyjne według EBMT ≤ 2*</td> </tr> <tr> <td>Niepowodzenie</td> <td>1. Nilotynib, dazatynib lub 2. allo-HSCT u chorych z objawami progresji lub z obecną mutacją T315I 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich</td> <td>allo-HSCT</td> </tr> </tbody> </table>	Odpowiedź na leczenie	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia	Nietolerancja	Nilotynib, dazatynib	-	Odpowiedź suboptymalna	1. Imatynib 600 lub 800 mg 2. Nilotynib, dazatynib 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	1. Kontynuuj nilotyn b lub dazatynib 2. allo-HSCT w przypadku występowania objawów ostrzegawczych (przed wystąpieniem oporności hematologicznej, nabyciem mutacji) i jeśli ryzyko transplantacyjne według EBMT ≤ 2*	Niepowodzenie	1. Nilotynib, dazatynib lub 2. allo-HSCT u chorych z objawami progresji lub z obecną mutacją T315I 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	allo-HSCT
Odpowiedź na leczenie	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia											
Nietolerancja	Nilotynib, dazatynib	-											
Odpowiedź suboptymalna	1. Imatynib 600 lub 800 mg 2. Nilotynib, dazatynib 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	1. Kontynuuj nilotyn b lub dazatynib 2. allo-HSCT w przypadku występowania objawów ostrzegawczych (przed wystąpieniem oporności hematologicznej, nabyciem mutacji) i jeśli ryzyko transplantacyjne według EBMT ≤ 2*											
Niepowodzenie	1. Nilotynib, dazatynib lub 2. allo-HSCT u chorych z objawami progresji lub z obecną mutacją T315I 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	allo-HSCT											

	<p>Obecność objawów ostrzegawczych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontynuuj imatynib 400 mg/d. 2. Obserwuj 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich 																						
	<p>Podsumowanie wytycznych PTOK 2013 dla populacji docelowej: Wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotynibem, natomiast w fazie przewlekłej rekomendowane jest allo-HSCT jako trzecia linia leczenia przypadku niepowodzenia dazatynibu lub nilotynibu. U pacjentów z mutacją T315I rekomendowane jest wykonanie allo-HSCT, wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania ponatynibu w tej populacji. W fazie akceleracji i kryzy blastycznej wytyczne wskazują na zasadność stosowania skojarzonej terapii TKI i chemioterapii w celu uzyskania poprawy hematologicznej i cytogenetycznej i umożliwienia wykonania allo-HSCT.</p>																						
<p>PALG 2013 (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych)</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii CML w fazie przewlekłej</u></p> <p>W leczeniu 1. linii CML w fazie przewlekłej rekomendowane jest stosowanie imatynibu w dawce 400 mg/d lub dazatynibu w jednorazowej dawce dobowej 100 mg/d albo nilotynibu w dawce 2x300 mg/d. Wybrany sposób terapii należy kontynuować do momentu pojawienia się oporności lub objawów nietolerancji terapii. Leczenie za pomocą hydroksymocznika jest dopuszczalne jedynie przez krótki czas, a także u chorych, u których leczenie TKI nie jest zalecane.</p> <p>Nie ma konieczności stosowania hydroksymocznika przed wdrożeniem TKI w celu redukcji wysokiej leukocytozy w chwili rozpoznania CML. Podawanie interferonu a jest opcją leczenia kobiet w ciąży z CML. Lek ten należy także stosować w okresie koncepcji oraz podczas karmienia (vide leczenie kobiet w ciąży). Możliwe jest również zastosowanie interferonu a u pacjentów niskiego ryzyka niepomyślnego przebiegu CML, u których zastosowanie TKI z powodu współwystępowania schorzeń dodatkowych lub przyjmowania innych leków nie jest zalecane.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z opornością/nietolerancją 1. linii terapii imatynibem w dawce 400 mg/d</u></p> <p>Pierwotną oporność na leczenie TKI należy rozpoznać u chorych, którzy po określonym czasie trwania terapii nie uzyskują określonego typu odpowiedzi na leczenie. Oporność wtórna dotyczy pacjentów, u których dochodzi do utraty wcześniej uzyskanej odpowiedzi w dowolnym momencie prowadzonego leczenia. Stwierdzenie oporności jest równoznaczne z niepowodzeniem leczenia i wymaga zmiany sposobu prowadzenia terapii. Zdecydowana większość pacjentów dobrze toleruje leczenie IM i pozostałymi TKI, a działania uboczne najczęściej są słabo wyrażone, łatwe do opanowania leczeniem objawowym i najczęściej nie powodują konieczności zmiany stosowanego leczenia. Należy jednak podkreślić, że ich występowanie może istotnie wpływać na skuteczność prowadzonej terapii, a u niewielkiego odsetka chorych być przyczyną odstawienia leku z powodu jego nietolerancji.</p> <p>U chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do allo-HCT należy uwzględnić zastosowanie ponatynibu w dawce 45 mg/d lub omacetaksyny</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dla terapii CML w fazie przewlekłej</p> <table border="1" data-bbox="395 1249 1390 2000"> <thead> <tr> <th>Typ/faza choroby</th> <th>Rekomendacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie 1. linii</td> </tr> <tr> <td>Wszyscy pacjenci</td> <td>Imatynib 400 mg/d, dazatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 x 300 mg/d</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie 2. linii</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie imatynibu</td> <td>Dazatynib 100 mg/d, nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutynib 500 mg/d</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu</td> <td>Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu</td> <td>Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d</td> </tr> <tr> <td>Niepowodzenie – wszyscy pacjenci</td> <td>AlloSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I. U chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d lub omacetaksyną.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie 3. linii</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu</td> <td>Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu</td> <td>Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d</td> </tr> </tbody> </table>	Typ/faza choroby	Rekomendacja	Leczenie 1. linii		Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d, dazatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 x 300 mg/d	Leczenie 2. linii		Nietolerancja lub niepowodzenie imatynibu	Dazatynib 100 mg/d, nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutynib 500 mg/d	Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d	Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu	Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d	Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	AlloSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I. U chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d lub omacetaksyną.	Leczenie 3. linii		Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d	Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu	Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d
Typ/faza choroby	Rekomendacja																						
Leczenie 1. linii																							
Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d, dazatynib 100 mg/d lub nilotynib 2 x 300 mg/d																						
Leczenie 2. linii																							
Nietolerancja lub niepowodzenie imatynibu	Dazatynib 100 mg/d, nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutynib 500 mg/d																						
Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d																						
Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu	Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d																						
Niepowodzenie – wszyscy pacjenci	AlloSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I. U chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d lub omacetaksyną.																						
Leczenie 3. linii																							
Nietolerancja lub niepowodzenie dazatynibu	Nilotynib 2 x 400 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d																						
Nietolerancja lub niepowodzenie nilotynibu	Dazatyn b 100 mg/d lub bozutyn b 500 mg/d																						

<p>Nietolerancja lub niepowodzenie bozutynibu</p>	<p>Dazatyn b 100 mg/d lub nilotynib 2 x 400 mg/d</p>
<p>Niepowodzenie – wszyscy pacjenci</p>	<p>AlloSCT U chorych z mutacją T315I niekwalif kujących się do alloSCT należy rozważyć leczenie ponatynibem 45 mg/d lub omacetaksyną.</p>

Leczenie fazy akceleracji

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

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

Leczenie fazy kryzy blastycznej

W przypadkach świeżo rozpoznanej CML w fazie kryzy blastycznej leczeniem pierwszego wyboru jest IM. Celem tej terapii jest uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i przywrócenie przewlekłej fazy choroby. W przypadku kryzy blastycznej odpornej na IM (tzn. nieuzyskania fazy przewlekłej po 1–3 miesiący terapii) lub która wystąpiła w trakcie terapii IM, należy zastosować dazatynib. W przypadku nieskuteczności dazatynibu należy zastosować polichemioterapię przewidzianą dla ostrych białaczek mieloblastycznych (AML) lub limfoblastycznych (ALL). W przypadku kryzy mieloblastycznej zalecane są protokoły przewidziane dla AML– najczęściej schemat DA (daunorubicyna z arabionzydym cytozyny), a w przypadku kryzy limfoblastycznej chemioterapia oparta na winkrystynie, adriamycynie i prednizonie.

W każdym przypadku, gdy jest to możliwe, należy dążyć do przeprowadzenia allo- HCT.

W przypadku wykrycia mutacji T315I u chorych z CML w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej należy zastosować polichemioterapię wg zasad przedstawionych powyżej. Możliwe jest także zastosowanie **ponatynibu**.

Wskazania do alogenicznej transplantacji komórek hemopoetycznych w CML

Do czasu zastosowania imatynibu allo-HSC była uważana za jedyną metodę pozwalającą na trwałe wyleczenie CML. Jednak ze względu na duże ryzyko powikłań związanych z tą procedurą – w tym śmiertelnych, od czasu wprowadzenia TKI allo-HCT jest metodą zarezerwowaną do zastosowania w przypadku uzyskania drugiej fazy przewlekłej po wystąpieniu akceleracji lub kryzy blastycznej, a także w obliczu całkowitej oporności na TKI.

Podsumowanie wytycznych PALG 2013 dla populacji docelowej: wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotynibem, przedstawiono jednakże zalecenia dla pacjentów w 3. linii leczenia CML w fazie przewlekłej (po niepowodzeniu imatynibu i innego TKI II generacji). Wytyczne PALG zalecają w tej subpopulacji wykonanie alloSCT lub terapię ponatyn bem lub omacetaksyną u chorych z mutacją T315I, którzy się do przeszczepu nie kwalifikują.

W przypadku nieskuteczności imatynibu i dazatynibu (brak odniesienia do nilotyn bu) u pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej należy zastosować polichemioterapię przewidzianą dla ostrych białaczek mieloblastycznych (AML) lub limfoblastycznych (ALL) w celu uzyskania poprawy hematologicznej i cytogenetycznej i umożliwienia wykonania allo-HSCT.

W przypadku wykrycia mutacji T315I u chorych z CML w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej należy zastosować polichemioterapię wg zasad przedstawionych powyżej. Możliwe jest także zastosowanie ponatynibu.

<p>AHS 2015 (Alberta Health Services)</p>	<p>TKI II generacji (nilotinib lub dazatyn b) są zalecane u pacjentów z opornością na imatynib / nietolerancją lub u których nie osiągnięto któregośkolwiek z etapów leczenia.</p> <p>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych jest preferowaną opcją u pacjentów z objawami klonalnej progresji choroby lub z zaawansowanej fazy. Najbardziej skuteczne metody leczenia, powinny być stosowane w oczekiwaniu na przeszczep.</p> <p>Wszyscy pacjenci po przeszczepach, którzy nie kwalifikują się drugiej linii terapii TKI powinni być oceniani pod kątem przeszczepu przed leczeniem trzeciej linii TKI.</p> <p>U pacjentów w fazie akceleracji leczenie należy rozpocząć od TKI z uwzględnieniem transplantacji</p> <p>U pacjentów w fazie kryzy blastycznej leczenie należy rozpocząć od chemioterapii indukcyjnej wraz z TKI i z uwzględnieniem transplantacji.</p> <p>Interferon-α (IFN) należy rozważyć ty ko u pacjentów, którzy nie tolerują TKI i nie kwalifikują się do SCT lub w ramach badań klinicznych.</p> <p>U pacjentów z mutacją T315I możliwa jest terapia ponatynibem.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Podsumowanie wytycznych AHS 2015 dla populacji docelowej: wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotinibem. U pacjentów z mutacją T315I rekomendowana jest terapia ponatyn bem.</p> </div>
<p>NICE 2012 (National Institute for Health and Care Excellence)</p>	<p>Imatynib w standardowych dawkach i nilotinib są rekomendowane jako opcje leczenia I rzutu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.</p> <p>Dazatyn b nie jest rekomendowany jako opcja leczenia I rzutu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.</p> <p>Nilotinib jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej i akceleracji, u których stwierdzono oporność na standardowe dawki imatynibu/nietolerancję na imatynib.</p> <p>Dazatyn b nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej, u których stwierdzono oporność na standardowe dawki imatynibu/nietolerancję na imatynib.</p> <p>Wysokie dawki imatynibu nie są rekomendowane w leczeniu dorosłych pacjentów z CML u których stwierdzono oporność na standardowe dawki imatyn bu.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Podsumowanie wytycznych NICE 2012 dla populacji docelowej: wytyczne nie odnoszą się do stosowania ponatyn bu, nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku 4 linii leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotin bem oraz u pacjentów z mutacją T315I.</p> </div>
<p>NCCN 2015 (National Comprehensive Cancer Network)</p>	<p>Według wytycznych, u pacjentów po niepowodzeniu terapii 1. linii z wykorzystaniem imatyn bu, preferowana jest zmiana terapii na alternatywne TKI (inne niż imatynib). W przypadku niepowodzenia terapii I linii nilotinibem lub dazatynibem zaleca się leczenie innym inhibitorem TKI II generacji. U pacjentów z nietolerancją na TKI, należy również rozważyć zastosowanie terapii interferonem, omacetaksyną i wykonanie allo-HCT.</p> <p>Ponatynib stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją T315I, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie leczenie 2 lub więcej TKI.</p> <p>U pacjentów w fazie akceleracji rekomendowane jest zastosowanie TKI (imatynibu, dazatynibu, nilotin bu, bosutynibu lub omacetaksyny), natomiast u pacjentów w fazie kryzy blastycznej rekomendowane jest połączenie terapii TKI z schematami chemioterapii.</p> <p>W fazie kryzy blastycznej oraz akceleracji należy zawsze dążyć do wykonania alloSCT. Chorych z CML w fazie AP lub BP powstałej w wyniku progresji fazy CP, alloSCT powinien być poprzedzony terapią z użyciem niestosowanego dotąd TKI.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Podsumowanie wytycznych NCCN 2015 dla populacji docelowej: wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotinibem, jednakże zawarto w nich informację, że ponatynib stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją T315I, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie leczenie 2 lub więcej TKI. Chorych z CML w fazie AP lub BP powstałej w wyniku progresji fazy CP, alloSCT powinien być poprzedzony terapią z użyciem niestosowanego dotąd TKI.</p> </div>

ELN 2013 (University Health Network)	<p>W pierwszej linii leczenia pacjentów w fazie przewlekłej CML może być stosowany imatynib, nilotynib i dazatynib.</p> <p>W drugiej lub kolejnych liniach leczenia rekomendowane jest kontynuowanie terapii lub zwiększenie dawki powyższych TKI, a także stosowanie bosutynibu lub ponatynibu.</p> <p>Ponatynib (45 mg raz na dobę) został zatwierdzony przez FDA w leczeniu pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie TKI.</p> <p>U pacjentów w fazie przewlekłej, przeszczep jest rekomendowany w sytuacji stwierdzenia oporności lub nietolerancji na co najmniej jedną terapię TKI II generacji.</p> <p>U pacjentów w fazie kryzy blastycznej zalecane jest zastosowanie intensywnej chemioterapii z lub bez TKI w celu powrotu do fazy przewlekłej i wykonania allo-SCT.</p> <p>U pacjentów w fazie akceleracji należy rozważyć allo-SCT chyba że osiągnięto optymalną odpowiedź na leczenie z zastosowaniem TKI.</p> <p>Chorych z CML w fazie AP lub BP powstałej w wyniku progresji fazy CP, alloSCT powinien być poprzedzony terapią z użyciem niestosowanego dotąd TKI (ponatynib w przypadku mutacji T315I), a następnie allo SCT u wszystkich pacjentów.</p>	
	Typ/faza choroby	Rekomendacje dla fazy przewlekłej CML
	Leczenie 1. linii	
	Wszyscy pacjenci	Imatynib, dazatyn b lub nilotynib
	Leczenie 2. linii	
	Nietolerancja na TKI – wszyscy pacjenci	Inny, akceptowany TKI (imatynib, nilotynib, dazatynib)
	Niepowodzenie imatynibu	Dazatynib, nilotynib, bozuty b lub ponatynib
	Niepowodzenie nilotynibu	Dazatynib, bozuty b lub ponatynib AlloSCT
	Niepowodzenie dazatynibu	Niloty b, bozutyb lub ponatynib AlloSCT
	Leczenie 3. linii	
	Nietolerancja lub niepowodzenie 2 poprzednich TKI	Inny niż uprzednio stosowane TKI AlloSCT
	Mutacja T315I	
	Wszyscy pacjenci	Ponatynib AlloSCT
	<p>Podsumowanie wytycznych ELN 2013 dla populacji docelowej: Wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotynibem, jednakże w 3 linii leczenia (po niepowodzeniu imatynibu i innego TKI II generacji), rekomendowana jest terapia niestosowanym dotąd TKI lub przeprowadzenie AlloSCT. W drugiej lub kolejnych liniach leczenia rekomendowane jest również zastosowanie ponatynibu. Ponadto ponatynib oraz AlloSCT stanowią rekomendowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z mutacją T315I.</p>	

ESMO 2012 (European Society for Medical Oncology)	<p>Hydroksymocznik może być stosowany przez krótki okres, w fazie przedleczenia CML u pacjentów z leukocytozą i trombocytozą. Interferon-α (IFN) był złotym standardem leczenia przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej. Imatynib był pierwszym TKI i jest nadal złotym standardem leczenia pierwszego rzutu na świecie. W ostatnich latach TKI drugiej generacji (nilotinib i dazatynib) zostały zatwierdzone w leczeniu drugiej linii, a także w leczeniu pierwszego rzutu.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dla terapii CML w fazie przewlekłej</p>
	Rekomendacja
	Leczenie 1. linii – faza przewlekła
	Imatynib 400 mg/d, dazatynib 100 mg/d lub nilotinib 2 x 300 mg/d
	Leczenie 2. linii – faza przewlekła
	W przypadku nietolerancji terapii TKI należy rozpocząć leczenie innym TKI, biorąc pod uwagę skutki uboczne pierwszego TKI.
	W przypadku niepowodzenia imatinibu należy rozpocząć leczenie nilotynibem lub dasatinibem, biorąc pod uwagę obecność i rodzaj mutacji BCR-ABL KD
	W przypadku niepowodzenia terapii nilotynibem lub dazatynibem, należy rozpocząć terapię niestosowanym w dotąd TKI (dazatynib lub nilotinib). Należy rozważyć przeprowadzenie alloHSCT
	Leczenie 3. linii – faza przewlekła
	W przypadku niepowodzenia 2 lub 3 TKI należy rozważyć alloHSCT
Faza akceleracji/kryzy blastycznej	
Należy rozpocząć terapię nie stosowanym uprzednio TKI oraz rozważyć chemioterapię i AlloSCT	
<p>Podsumowanie wytycznych ESMO 2012 dla populacji docelowej: wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem, dazatynibem i nilotynibem oraz dla pacjentów z mutacją T315I, przedstawiają jednakże zalecenia dla pacjentów po niepowodzeniu 2 lub 3 TKI, u których należy rozważyć alloHSCT. W fazie akceleracji/kryzy blastycznej należy włączyć nie stosowany uprzednio TKI z ewentualnym połączeniu z chemioterapią oraz rozważyć AlloSCT.</p>	

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady otrzymano odpowiedź od 1 eksperta [REDACTED], jednakże ze względu na zdeklarowanie konfliktu interesów, opinia nie została dopuszczona do procesu oceny leku Iclusig.

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

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

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

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+),

- wiek powyżej 18. roku życia,
- stan ogólny 0–2 w skali WHO,
- pacjentów w fazie przewlekłej lub akceleracji leczonych dotychczas imatynibem:
 - u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I,
 - którzy nie osiągnęli:
 - remisji hematologicznej po ≥ 3 miesiącach leczenia,
 - częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem,
 - odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem,
- którzy utracili uzyskaną wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną,
- ze stwierdzoną progresją choroby,
- nietolerujący imatynibu.

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

Tabela 6. 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.	486	510,3	368,55	bezpłatny	0
Imatenil, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	972	1020,6	737,1		
Imatinib Accord, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	432	453,6	368,55		
Imatinib Accord, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	864	907,2	737,1		
Imatinib Apotex, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	702	737,1	737,1		
Imatinib Teva, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	540	567	368,55		
Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	1080	1134	737,1		
Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1080	1134	368,55		
Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	2160	2268	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		
Nilotynib						
Katalog B – programy lekowe. Grupa limitowa: 1072.0, Nilotynib**						
Tasigna, kaps., 200 mg	112 szt.	14672,01	15405,61	15405,61	bezpłatny	0

*załącznik C.70.a do Obwieszczenia MZ

** załącznik B.14 do Obwieszczenia MZ

Źródło: Obwieszczenie z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę jest BSC (hydroksymocznik) oraz alloSCT (tylko dla fazy przewlekłej CML).

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Faza CML	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Przewlekła (CP)	AlloSCT BSC (hydroksymocznik)	<p>„Zgodnie z obecnymi uwarunkowaniami refundacyjnymi w Polsce pacjenci z tak zdefiniowanej populacji pozbawieni są możliwości skutecznej farmakoterapii, dlatego też żaden z dostępnych leków z grupy TKI nie stanowi adekwatnego komparatora dla PONA w ramach analizy HTA. Ewentualne objęcie finansowaniem ponatynibu ze środków publicznych pozwoli na kontynuację farmakoterapii u chorych w fazie przewlekłej CML po niepowodzeniu lub/i z przeciwwskazaniami do stosowania dostępnych TKI, przez co najpewniej w tej grupie chorych lek ten będzie stanowił opcję konkurencyjną dla alloSCT.</p> <p>W zaawansowanych fazach choroby, tj.: CML-AP oraz CML-BP, PONA będzie stanowić terapię pomostową poprzedzającą alloSCT u chorych po niepowodzeniu TKI II generacji, stąd ani przeszczep ani preparaty TKI nie będą stanowiły opcji konkurencyjnej dla ponatynibu, a tym samym nie będą komparatorami w analizach HTA. Obecnie jedyną formę terapii u chorych w zaawansowanych stadiach CML po niepowodzeniu i/lub z przeciwwskazaniami do TKI II generacji stanowi hydroksymocznik podawany w celu indukcji odpowiedzi hematologicznej przed przeszczepem. Dlatego też u chorych w zaawansowanych fazach choroby po niepowodzeniu lub/i z przeciwwskazaniami do stosowania dostępnych TKI jako komparator rozważany będzie wyłącznie hydroksymocznik podawany w ramach tzw. najlepszej dostępnej terapii wspomagającej (BSC).</p> <p>Hydroksymocznik podawany w ramach terapii paliatywnej stanowi również jedyną dostępną formę leczenia u pacjentów w każdej z faz zaawansowania choroby, po niepowodzeniu i/lub przeciwwskazaniami dla wszystkich dostępnych TKI oraz niekwalifikujących się do przeprowadzenia alloSCT. Dlatego też w tej grupie chorych hydroksymocznik w ramach najlepszej dostępnej terapii wspomagającej stanowi jedyną dostępną komparator dla PONA”</p>	<p>Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Zarówno AlloSCT jak i hydroksymocznik są terapiami finansowanymi ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Jednocześnie istnieje niepewność w stosunku do wyboru AlloSCT jako komparatora dla ponatynibu w fazie przewlekłej CML.</p> <p>Brak dowodów (w tym w badaniu PACE) jednoznacznie wskazujących na możliwość zastąpienia AlloSCT przez ponatynib w ww. populacji.</p> <p>W odnalezionych wytycznych znajdują się jedynie szczątkowe informacje dot. hydroksymocznika, rekomendujące jego stosowanie przez krótki okres, w fazie przedleczenia CML u pacjentów z leukocytozą i trombocytozą oraz u pacjentów, u których stosowanie TKI jest niezalecane.</p> <p>Większość wytycznych wskazuje również interferon alfa jako opcję terapeutyczną u pacjentów z nietolerancją na TKI, jednakże powyższa technologia nie jest finansowana w Polsce w leczeniu CML.</p>
Akceleracji (AP)	BSC (hydroksymocznik)		
Kryzy blastycznej (BP)	BSC (hydroksymocznik)		

Komentarz Agencji:

Należy zaznaczyć, że hydroksymocznik (preparat Hydroxyurea) zarejestrowany jest w leczeniu CML w fazie przewlekłej i akceleracji, nie posiada natomiast zarejestrowanego wskazania w fazie kryzy blastycznej. Dostępny jest bezpłatnie dla pacjenta w ramach katalogu leków dostępnych na receptę we wskazaniu: nowotwory złośliwe.

Źródło: ChPL Hydroxyurea, Obwieszczenie MZ

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.

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 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.	Badania w populacji mieszanej, w których nie podano osobnych wyników dla populacji docelowej	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym, zarejestrowanym wskazaniami oraz z programem lekowym.
Interwencja	Ponatynib stosowany doustnie w dawce początkowej 45 mg raz dziennie.	Nd.	Dawkowanie zgodne z ChPL Iclusig
Komparatory	<p><i>W fazie przewlekłej CML:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • alloSCT • BSC (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu): hydroksymocznik <p><i>W fazie akceleracji CML:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC: hydroksymocznik <p><i>W fazie kryzy blastycznej CML:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC: hydroksymocznik 	<p>Badania dotyczące stosowania ocenianej interwencji lub komparatorów w 1. lub 2. linii leczenia;</p> <p>Badania oceniające skuteczność alloSCT wyłącznie u pacjentów w zaawansowanej CML (AP, BP, CP_{≥2})</p>	Uwagi do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych (EFS), • nawroty, • zgony, • progresja choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych, • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ hematologiczna, ○ cytogenetyczna, ○ molekularna, • zdarzenia niepożądane: ogółem, prowadzące do zaprzestania leczenia, ciężkie, a także poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane (AE): <ul style="list-style-type: none"> - ogółem, - prowadzące do zaprzestania leczenia, - ciężkie (SAE), 	Nd.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- 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. 	Nd.	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania o łącznej populacji ≥ 10 osób (włączano natomiast badania obejmujące < 10 pacjentów dla poszczególnych faz choroby), • Badania, w których przedstawiono osobne wyniki skuteczności odnoszące się do poszczególnych faz CML, • Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych lub analizy post hoc do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej, niezależnie od rodzaju publikacji, • 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 listopadzie 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 20.07.2016 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

W wyniku przeszukania systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących oceniane interwencje w sposób bezpośredni w ocenianej populacji, jak również nie odnaleziono dowodów pozwalających na przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z dostosowaniem.

Kryteria włączenia do analizy spełniło 7 badań jednoramiennych, opublikowanych w 10 publikacjach w tym:

- 2 badania dla ponatynibu:
 - PACE (Cortes 2013);
 - Cortes 2012.
- 5 badań dla alloSCT
 - Breccia 2010;
 - Jabbour 2011;
 - Nair 2015;

- Nicolini 2011;
- Piekarska 2015.

Nie odnaleziono natomiast żadnego badania oceniającego skuteczność BSC, tj.: hydroksymocznika u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię TKI.

➤ **Badania dla alloSCT**

Breccia 2010 to retrospektywna próba kliniczna, przeprowadzona w 2 ośrodkach. Uwzględniono w sumie 12 pacjentów, którzy po niepowodzeniu 2. linii TKI (IMA + lek II generacji) poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 8 było w fazie przewlekłej, w tym tylko 6 w 1. fazie CP i tylko wyniki dla tych 6 chorych zostały opisane w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla pacjentów w fazie CP1 wynosiła 16,5 mies. (2-30). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej, nawrotów po przeszczepie, zgonów oraz przypadków GvHD.

W badaniu podano osobną charakterystykę populacji docelowej. Mediana wieku dla 6 chorych w pierwszej fazie przewlekłej wynosiła 41 lat, mężczyźni stanowili 67%. 5 pacjentów otrzymało w 2. linii nilotynib, tylko jeden leczony był dazatynibem. Mediana czasu leczenia imatynibem oraz TKI II generacji wynosiła odpowiednio 16,5 mies. oraz 9 mies. Po zastosowaniu 2. linii terapii 1 spośród pacjentów miał MMR, 1 CCyR, 2 PCyR i 2 CHR. Mutację T315I stwierdzono u 2 pacjentów. U 5 chorych przeszczep poprzedzało leczenie mieloablacyjne, u jednego zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

Jabbour 2011 to retrospektywna, jednoośrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 47 pacjentów, którzy po niepowodzeniu TKI poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 16 pacjentów było w pierwszej fazie CP i tylko wyniki dla tych 16 chorych zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla pacjentów w fazie CP1 wynosiła 16,5 mies. (2-30). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej, nawrotów po przeszczepie, zgonów oraz przypadków GvHD.

Dane na temat charakterystyki wyjściowej podano łącznie dla wszystkich 47 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 44 lata, a mediana czasu od diagnozy do przeszczepu – 25 mies. Wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni imatynibem (mediana czasu leczenia 15 mies.), 29 (62%) otrzymało 2. linię leczenia TKI a 9% dodatkowo 3. linię. Przyczyną niepowodzenia terapii 2. linii u 25 (86%) była nieskuteczność. Mutację domeny BCR-ABL stwierdzono u 40% chorych, w tym mutację T315I wykryto u 4 pacjentów. U 15 (32%) chorych przeszczep poprzedziła chemioterapia mieloablacyjna, u 32 (68%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

Nair 2015 to retrospektywna, jednoośrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 51 pacjentów, którzy poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 32 było po niepowodzeniu terapii, zaś w pierwszej fazie przewlekłej było 17 (z czego 14 (83%) po niepowodzeniu TKI). Tylko wyniki dla tych 17 chorych w CP1 zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla populacji łącznej wynosiła 71,9 mies. (12,9–139,9). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi molekularnej, nawrotów po przeszczepie, zgonów niezwiązanych z nawrotem, przeżycia oraz przypadków GvHD.

Z uwagi na brak odrębnych wyników dla chorych będących równocześnie po niepowodzeniu TKI oraz w CP, w analizie zdecydowano się uwzględnić wyniki dla całej fazy CP (N = 17), przy czym informacje na temat charakterystyki wyjściowej dostępne były dla wszystkich pacjentów po niepowodzeniu TKI (N = 32). Mediana wieku wynosiła 45 lat, natomiast mediana czasu od diagnozy wynosiła 16,4 mies. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni imatynibem, 6 chorych (20%) otrzymało dodatkowo inny lek z grupy TKI, 12 (37%) chemioterapię ± TKI u 37%. Badanie pod kątem mutacji domeny BCR/ABL wykonano u 30 osób, z czego mutacje stwierdzono u 4 chorych, w tym T315I u 2. W czasie przeszczepu 17 (53%) pacjentów miało odpowiedź hematologiczną, 11 (34%) MCyR, zaś 7 (22%) CCyR. U 30 (94%) chorych przeszczep poprzedziła chemioterapia mieloablacyjna, u 2 (6%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

Nicolini 2011 to retrospektywna, wieloośrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 64 pacjentów z obecnością mutacji T315I, którzy poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 33 pacjentów było w pierwszej fazie CP i tylko wyniki dla tych 33 chorych zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla pacjentów w fazie CP1 wynosił 26 mies. (1,8-154,5). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły przeżycia oraz przypadków GvHD.

Dane na temat charakterystyki wyjściowej podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Mediana wieku wynosiła 46 lat, a 74% pacjentów stanowili mężczyźni. Mediana czasu od diagnozy wynosiła 76 mies., zaś mediana czasu od stwierdzenia obecności mutacji do wykonania alloSCT – 16,3 mies. Wszyscy byli uprzednio leczeni imatynibem. U 40 (60%) chorych przeszczep poprzedziła chemioterapia mieloablacyjna, u 22 (33%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie, zaś dla 5 (7%) dane na temat leczenia przygotowawczego nie były dostępne.

Piekarska 2015 to prospektywna, jednoosrodkowa próba kliniczna, w której uwzględniono w sumie 28 pacjentów, którzy po niepowodzeniu ≥ 2 linii TKI poddani zostali alloSCT. Spośród nich jedynie 14 pacjentów było w pierwszej fazie CP i tylko wyniki dla tych 14 chorych zostały uwzględnione w analizie. Mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich 28 pacjentów wynosiła 19 mies. (3-66). Nie określono I-rzędowego punktu końcowego. Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły odpowiedzi molekularnej, czasu do progresji, nawrotów po przeszczepie, przeżycia oraz przypadków GvHD, jednakże niektóre z wymienionych punktów końcowych raportowano w populacji łącznej, bez podziału na fazy CML (m. in. odpowiedź molekularna).

Informacje na temat charakterystyki wyjściowej podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Mediana wieku wynosiła 48 lat, informacji na temat czasu od diagnozy na podano, natomiast mediana czasu leczenia za pomocą TKI II generacji wynosiła 14 mies. U 15 chorych (53%) stosowano dazatynib, u 5 (18%) nilotynib, zaś u 8 (29%) obydwu te leki. Nie podano informacji odnośnie występowania mutacji T315I. U 15 (54%) chorych przeszczep poprzedzało leczenie mieloablacyjne, u 13 (46%) zastosowano zredukowane kondycjonowanie.

➤ Badanie dla ponatynibu

Badanie PACE to prospektywne, wieloośrodkowe 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.

Schemat badania przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Kohorty w badaniu PACE

Populacja	Faza przewlekła (CP)	Faza akceleracji (AP)	Faza kryzy blastycznej (BP)
Oporność/nietolerancja na dazatynib/nilotynib	Kohorta A (N = 203)	Kohorta B (N = 65)	Kohorta C (N = 38)
Mutacja T315I	Kohorta D (N = 64)	Kohorta E (N = 18)	Kohorta F (N = 24)

270 pacjentów biorących udział w badaniu PACE było w **fazie przewlekłej**. Mediana wieku wynosiła w tej grupie 60 lat, zaś mediana czasu od diagnozy – 7 lat, z czego przez 5,4 lat pacjenci stosowali terapię TKI. 93% chorych było uprzednio leczonych za pomocą ≥ 2 TKI (u pozostałych 7% stosowano tylko jedną linię leczenia lekami z grupy TKI). Przyczyną niepowodzenia wcześniejszej terapii dazatynibem/nilotynibem 84% była nieskuteczność, zaś u 16% - nietolerancja. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 24%. Stopień sprawności 69% pacjentów oceniono na 0 w skali ECOG, a 31% na 1 w skali ECOG..

W **fazie akceleracji** było 85 pacjentów. Mediana wieku tej grupy chorych wynosiła 60 lat, zaś mediana czasu od diagnozy – 7 lat, z czego 5,1 roku pacjenci leczeni byli za pomocą leków z grupy TKI. 94% uprzednio stosowało ≥ 2 TKI, a 60% ≥ 3 TKI. Przyczyną niepowodzenia terapii dazatynibem/nilotynibem była u 92% chorych nieskuteczność, zaś u 8% nietolerancja. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 21%. Stopień sprawności według ECOG u 55% chorych oceniono na 0, u 37% na 1 a u 8% na 2.

W **fazie kryzy blastycznej** było 62 pacjentów. Mediana wieku tej grupy chorych wynosiła 53 lata, zaś mediana czasu od diagnozy 4 lata, z czego 2 lata pacjenci leczeni byli za pomocą leków z grupy TKI. 95% stosowało ≥ 2 TKI, a 60% ≥ 3 TKI. Przyczyną niepowodzenia terapii dazatynibem/nilotynibem była u 97% chorych nieskuteczność, zaś u 3% nietolerancja. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 39%. Stopień sprawności według ECOG u oceniono na 0, 1 i 2 u porównywalnego odsetka chorych liczby chorych (odpowiednio 32%, 35% i 31%). Przed rozpoczęciem terapii PONA status cytogenetyczny chorych u 5% oceniono na CCyR, podobnie u 5% na PCyR, zaś u 82% była ona mniejsza.

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),
- 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.
- 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).

I-rzędowym punktem końcowym raportowanymi w badaniu PACE dla pacjentów z CML w fazie przewlekłej była odpowiedź cytogenetyczna większa (MCyR) uzyskana do 12. mies., natomiast dla pacjentów z CML w fazie akceleracji lub blastycznej - odpowiedź hematologiczna większa (MaHR) uzyskana do 6. mies. badania. Drugorzędowe PK dla fazy przewlekłej zawierały ocenę pełnej odpowiedzi hematologicznej (CHR), a dla fazy akceleracji i blastycznej – pełnej lub częściowej odpowiedzi cytogenetycznej oraz potwierdzonej MCyR. We wszystkich fazach oceniono również występowanie odpowiedzi molekularnej (MMR, MR4.0, MR4.5).

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.

W październiku 2013 r. wprowadzono w niniejszym badaniu nowe zalecenia prospektywnego zmniejszania dawki u wszystkich pacjentów z CP-CML przy braku zdarzeń niepożądanych, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń.

Z kolei praca **Cortes 2012** to prospektywne badanie I fazy, którego celem było ustalenie optymalnego dawkowania ponatynibu. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów z CML, którzy otrzymywali PONA w dawce początkowej od 2 do 60 mg. Mediana (zakres) okresu obserwacji w badaniu wynosiła 56 tyg. (2-140).

Ze względu na schemat dawkowania odmienny od zarejestrowanego wyniki badania Cortes 2012 przedstawiono w ramach analizy klinicznej jako uzupełnienie, natomiast główne wnioski odnośnie efektywności klinicznej ponatynibu oparto na wynikach badania PACE.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono badanie PACE, na którego podstawie nioskowano o skuteczności ponatynibu w leczeniu CML. W tabeli 11 przedstawiono charakterystykę wejściową pacjentów do powyższego badania.

Szczegółowa charakterystyka uzupełniającego badania Cortes 2012 oraz badań dotyczących skuteczności alloSCT (Breccia 2010, Jabbour 2011, Nair 2015, Nicolini 2011, Piekarska 2015) przedstawiono w materiałach wnioskodawcy w rozdziale 19.2 *Charakterystyki włączonych badań*.

Tabela 10. 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 populacji łącznej 15 msc.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat, • CML (w fazie CP, AP lub BP) • 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 wynik testu ciąży oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie TKI ≥ 7 dni przed rozpoczęciem przyjmowania PONA lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE (> 1 Grade, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym wcześniej przyjmowanymi preparatami, • pacjenci CML-CP i CML-AP: przyjmowanie hydroksymocznika lub anagrelidu w przebiegu 24 h przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu; stosowanie interferonu, cytarabiny lub immunoterapii w przebiegu 14 dni, lub innych cytotoksycznych chemioterapeutyków, radioterapii lub leków badanych w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu, • pacjenci CML-BP: stosowanie chemioterapii w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu. • 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 <i>Torsades de Pointes</i>, • konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej (z wyjątkiem krótkich serii kortykosteroidów), • wcześniejsze stosowanie ponatynibu, • pacjenci CML-CP: CCyR, • pacjenci CML-AP, CML-BP: MaHR^a, • 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 	<p><u>Populacja pacjentów z CML-CP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHR (potwierdzone ≥ 28 dni po tym, jak pacjent po raz pierwszy spełnił kryteria CHR) <p><u>Populacja pacjentów z CML-AP, CML-BP i Ph+ ALL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CCyR lub PCyR z MCyR <p><u>Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza transkryptu BCR-ABL, • badanie pod kątem mutacji T315I, • MMR, • czas do osiągnięcia odpowiedzi, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie, • bezpieczeństwo

		<p>3 miesiące przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynibu,</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne zaburzenia krzepnięcia niezwiązane z CML, • 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 <i>in situ</i> 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. 	
--	--	---	--

* 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 dazatynibem lub nilotynbem.

** Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dazatynibem lub nilotynbem 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 11. Charakterystykę populacji docelowej w badaniu PACE

POPULACJA				
		CML-CP	CML-AP	CML-BP
Liczebność grup		270	85	62
Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)		60 (18–94)	60 (23–82)	53 (18–74)
Czas od diagnozy – mediana (zakres) [lata]		7,0 (0,5–27,4)	7,0 (0,3–28,5)	4,0 (0,5–27,2)
Wcześniejsze użycie ≥ 2 TKI (%)		93	94	95
Wcześniejsze użycie ≥ 3 TKI (%)		60	60	60
Liczba wcześniej stosowanych zarejestrowanych TKI (%)	1	7	6	5
	2	36	39	35
	3	52	52	55
	4	4	4	5
Rodzaj wcześniej stosowanego TKI (%)	Imatynib	97	99	94
	Dazatynib	80	82	94
	Nilotynib	68	66	66
	Bozutynib	9	6	6
Łączny czas wcześniejszych terapii TKI w latach – mediana (zakres)		5,4 (0,4–13,3)	5,1 (0,3–12,1)	2,0 (0,1–11,6)
Oporność na dazatynib lub nilotynib		84	92	97
Brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib		16	8	3

Tabela 12. Definicje punktów końcowych w badaniu PACE oraz badaniach Cortes 2012, Breccia 2010, Jabbour 2011, Nair 2015, Nicolini 2011, Piekarska 2015

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	Brak metafaz Ph+	PACE
		Cortes 2012
		Breccia 2010
		Jabbour 2011
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	1% do 35% ^b metafaz Ph+	PACE
		Cortes 2012
Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) i częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	PACE
		Cortes 2012
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	WBC \leq ULN, płytki krwi $< 450\ 000/\text{mm}^3$ dla CML-CP lub $< 100\ 000/\text{mm}^3$ dla AP/CML-BP, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ dla AP/CML-BP, 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)	PACE
		Cortes 2012
Większa odpowiedź hematologiczna (MaHR)	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)	PACE
		Cortes 2012

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Brak objawów białaczki (NEL)	WBC \leq ULN, brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, \leq 5% blastów w szpiku kości, $<$ 5% mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej, brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii); spełnienie jednego z poniższych kryteriów: płytki $<100\ 000/\text{mm}^3$ lub $500/\text{mm}^3 \leq \text{ANC} <10\ 0/\text{mm}^3$	PACE
Całkowita odpowiedź molekularna (CMR)	Brak BCR-ABL1	Jabbour 2011
Większa odpowiedź molekularna (MMR)	BCR-ABL [IS] \leq 0,1%	PACE
		Piekarska 2015
Odpowiedź molekularna 4 (MR4)	Wykrywalny (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] \leq 0,01% lub niewykrywalny BCR-ABL w cDNA z transkryptami ABL \geq 10 000.	PACE
		Cortes 2012
Odpowiedź molekularna 4.5 (MR4.5)	Wykrywalny (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] \leq 0.0032% lub niewykrywalny BCR-ABL w cDNA z transkryptami ABL \geq 32 000	PACE
		Cortes 2012
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od rozpoczęcia danej interwencji (TKI lub alloSCT w zależności od badania) do wystąpienia zgonu	PACE
		Jabbour 2011
		Nair 2015
		Nicolini 2011
		Piekarska 2015
Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS)	Czas od przeprowadzenia SCT do wystąpienia zgonu lub nawrotu choroby.	Jabbour 2011
		Nair 2015
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do spełnienia kryteriów progresji lub wystąpienia zgonu	PACE
Nawrót	Hematologiczny: powrót leukocytozy w krwi obwodowej lub szpiku kostnym z nieprawidłowym różnicowaniem komórek, potwierdzony badaniem cytogenetycznym. Cytogenetyczny: powrót do \geq 1 metafaz Ph+ wykrywalny w badaniu cytogenetycznym. Molekularny: powrót do pozytywnego wyniku badania RT-PCR (lub ilościowego PCR), powtórzonego dwukrotnie w odstępie przynajmniej 1 mies.	Nair 2015
	Jakiegokolwiek hematologiczne, cytogenetyczne lub molekularne objawy choroby, wymagające dodatkowego leczenia po alloSCT (TKI lub infuzja limfocytów dawcy)	Piekarska 2015
	bd	Breccia 2010
		Jabbour 2011
Progresja z fazy CP	Zgon, rozwój fazy AP lub BP, utrata CHR (potwierdzona w badaniach morfologii krwi przeprowadzonych w co najmniej 4 tygodniowym odstępie), utrata MCyR, wzrost WBC (WBC $>20\ 000/\text{mm}^3$ w 2 badaniach przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 4 tygodni) u pacjentów bez CHR, spełnione przynajmniej 1 z następujących kryteriów: \geq 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym, \geq 20% blastów we krwi obwodowej, \geq 30% blastów i promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym.	PACE
Progresja z fazy AP	Zgon, potwierdzony rozwój fazy BP, utrata większej lub mniejszej odpowiedzi hematologicznej w przeciągu 2 tygodni, brak spadku odsetka blastów w krwi obwodowej lub szpiku kostnym (względem <i>baseline</i>) podczas ocen stanu zdrowia w przeciągu 4 tygodni.	PACE

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Progresja z fazy BP	Zgon, wzrost blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym w przeciągu 4 tygodni.	PACE

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE, korzystając z metodologii programu GradePro.

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

Jakość metodologiczna badania PACE oraz Cortes 2012 oceniona została na 7/8 pkt wg skali NICE. Przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby.

Wiarygodność badań dotyczących skuteczności alloSCT oceniono następująco: Breccia 2010 (4/8 pkt), Jabbour 2011 (4/8 pkt), Nair 2015 (4/8 pkt), Nicolini 2011 (4/8 pkt), Piekarska 2015 (5/8 pkt).

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 PONA oraz komparatorów w sposób bezpośredni lub pośredni.
2. Większość dowodów naukowych dla alloSCT (czterech spośród pięciu badań) charakteryzowało się niską wiarygodnością ze względu na ich retrospektywny charakter obserwacji.
3. Nie odnaleziono żadnego badania oceniającego efektywność hydroksymocznika u pacjentów nieskutecznie leczonych za pomocą leków z grupy TKI.
4. Wyniki dla alloSCT charakteryzowały się wysokim stopniem niepewności i obciążone były dużym ryzykiem błędu losowego ze względu na niską liczebność włączonych prób klinicznych. Łącznie w badaniach dla alloSCT uczestniczyło 96 chorych w fazie przewlekłej.
5. Zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące alloSCT u pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2. linii leczenia TKI (Piekarska 2015). W badaniu tym, nie podano jednak osobnych dla fazy CP wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie ani też nie sprecyzowano jaką odpowiedź pacjenci mieli bezpośrednio przed przeszczepem, stąd uznano je za niewystarczające do oceny efektywności alloSCT. W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić również prace, w których ≥ 2 różnymi TKI leczona była większość pacjentów, niezależnie od tego czy podano powód zaprzestania tej terapii. Odsetek pacjentów po poprzedniej terapii za pomocą ≥ 2 leków tej grupy wynosił 50% w pracy Breccia 2010, 62% w pracy Jabbour 2011 oraz 72% w badaniu Nair 2015, przy czym w 2 pracach (Jabbour 2011, Nair 2015) nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych uprzednio leczonych za pomocą 2 TKI, przez co populacja łączna osób poddanych alloSCT była mniej obciążona niż w badaniach dotyczących poszczególnych opcji farmakologicznych.
6. W większości prac dotyczących alloSCT (Nicolini 2011, Jabbour 2011, Nair 2015) raportowano wyłącznie informacje na temat charakterystyki populacji łącznej, bez podawania szczegółowych danych dla chorych w poszczególnych fazach choroby.
7. W badaniach włączonych do analizy nie sprecyzowano po jakim czasie stosowania interwencji dokonano oceny wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi. Za wyjątkiem pierwszorzędowych punktów końcowych badania PACE (tj. MCyR dla CML-CP i MaHR dla zaawansowanych faz choroby) raportowane informacje pozwalały wyłącznie na określenie mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach. Dodatkowym ograniczeniem badań Nicolini 2011, Jabbour 2011 oraz Nair 2015 jest brak informacji o długości okresu obserwacji w podziale na pacjentów w poszczególnych fazach choroby.
8. W niemal wszystkich badaniach dla alloSCT nie podano danych na temat kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Nicolini 2011, Jabbour 2011, Breccia 2010, Nair 2015).

9. W badaniach PACE oraz Cortes 2012 część wyników, jak np. działania niepożądane ogółem, OS oraz PFS dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej raportowano łącznie z wynikami chorych z ALL(Ph+).

10. Dowody dla alloSCT nie przedstawiały kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa, a zakres raportowania AE w ramach analiz bezpieczeństwa ograniczono w większości prac do śmiertelności związanej z przeszczepem oraz przypadków wystąpienia choroby GvHD. Co więcej, w przypadku trzech na pięć badań wyniki dla GvHD raportowano łącznie, niezależnie od fazy choroby, jak również poprzednio stosowanej terapii, co znacząco utrudniało interpretację uzyskanych wyników.

11. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących efektywności rzeczywistej ponatynibu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków dotyczące badań włączonych do analizy:

- W badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.
- 4-5% pacjentów włączonych do badania PACE będących w fazie akceleracji i kryzy blastycznej otrzymywało uprzednio >3 TKI co jest niezgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego.
- 6-9% pacjentów włączonych do badania PACE otrzymywało uprzednio bozutunib.
- W badaniu Cortes 2012 nie oceniano jakości życia ani przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ponatynibem.
- W badaniu PACE nie przedstawiono informacji u ilu pacjentów przeprowadzono przeszczep alloSCT po leczeniu ponatynibem. Według wnioskowanego programu lekowego, możliwość wykonania przeszczepu alloSCT jest jednym z głównych celów leczenia ponatynibem.
- W badaniu PACE nie wyodrębniono wyników dla pacjentów u których przed włączeniem do badania przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych (4% w CP-CML, 9% w AP-CML, 18% w BP-CML).
- W publikacji Cortes 2013 nie określono czasu, w jakim miały być uzyskane drugorzędowe punkty końcowe.
- Ograniczeniem badań oceniających skuteczność alloSCT (Breccia 2010, Jabbour 2011, Nair 2015, Nicolini 2011, Piekarska 2015) jest fakt, że nie wszyscy leczeni mieścili się w definicji populacji docelowej (część pacjentów z badań Jabbour 2011 oraz Nair 2015 było leczonych za pomocą ≤2 leków z grupy TKI). Ponadto w badaniu Piekarska 2015 nie podano informacji odnośnie występowania mutacji T315I. Pozostałe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję dotyczące badań dla alloSCT są zgodne uwagami wnioskodawcy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W wyniku przeszukania systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących oceniane interwencje w sposób bezpośredni w ocenianej populacji, jak również nie odnaleziono dowodów pozwalających na przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z dostosowaniem. Dlatego też w ramach niniejszej analizy przeprowadzono kumulację jakościową wyników polegającą na tabelarycznym zestawieniu rezultatów poszczególnych prac włączonych do analizy.

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 badań dotyczących skuteczności alloSCT i zestawiono je w sposób jakościowy.

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. Ponadto w badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.

W badaniu PACE zaprezentowano wyniki dla ogółu leczonych w poszczególnych fazach (odpowieź na leczenie, przeżycie, czas trwania terapii ponatynibem), a także rezultaty uzyskane w kohortach pacjentów z opornością/nietolerancją na leczenie innymi lekami z grupy TKI oraz chorych z obecnością mutacji T315I (tylko dla odpowiedzi na leczenie).

W materiałach wnioskodawcy w rozdziale 7. *Wyniki analizy skuteczności dla ponatynibu* dodatkowo znajdują się wyniki odpowiedzi na leczenie w fazie przewlekłej przedstawione w podgrupach, wydzielonych ze względu na liczbę stosowanych wcześniej TKI, wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE w podziale na limfoidalną oraz szpikową BP, a także wyniki przeprowadzonej post hoc analizy wieloczynnikowej.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ponatynibu

Badanie PACE

❖ Faza przewlekła (CP)

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

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego (OS)** wynosiło 94%. Prawdopodobieństwo **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** po 12 miesiącach terapii wynosiło 80%. Wyniki analizy śródkresowej z 34,2 miesięczną medianą okresu obserwacji wskazują, iż po 3 latach terapii OS oraz PFS wynosiły odpowiednio 82% oraz 61%.

Tabela 13. Przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby u pacjentów w fazie przewlekłej w badaniu PACE

Punkt końcowy	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo
OS	roczny	94% ^a
	2-letni	86% ^b
	3-letni	82% ^c
PFS	roczny	80% ^a
	2-letni	67% ^b
	3-letni	61% ^c

Estymator Kaplana-Meiera. a) Dane dla mediany okresu obserwacji 15 mies. b) dla mediany okresu obserwacji 27,9 mies.; c) D dla mediany okresu obserwacji 34,2 mies

Uwaga analityków Agencji

Wyniki OS i PFS w badaniu PACE dla 2 i 3-letniego horyzontu czasowego przedstawione zostały na podstawie abstraktów konferencyjnych.

❖ *Odpowiedź na leczenie*

Populacja ogólna

I-rzędowy punkt końcowy, tj. **MCyR** uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 56% [CI95% 50; 62] pacjentów, przy czym u znacznej większości z nich (46% pacjentów) – zdiagnozowano całkowitą poprawę cytogenetyczną (CCyR). Mediana czasu do

uzyskania MCyR wynosiła 2,8 mies. (zakres: 1,6 – 11,3 tyg.). (mediana czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięto do czasu zbierania danych do publikacji badania PACE). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 91%.

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. odpowiedź **CHR** uzyskało 94% chorych, z kolei MMR raportowano u 34% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 stwierdzono, odpowiednio u 21% oraz 15% pacjentów.

Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, **MCyR** uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 51% pacjentów. U znacznej większości z nich (40% pacjentów) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,8 – 11,3 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 90%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź **CHR** uzyskało 95% chorych, a MMR raportowano u 27% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 stwierdzono, odpowiednio u 17% i 12% pacjentów.

Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Spośród pacjentów z mutacją T315I, **MCyR** uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 70% pacjentów, a u większości z nich (66%) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,6 – 10,9 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 100%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź **CHR** uzyskało 91% chorych, MMR 56%, MR4.0 - 34%, zaś MR4.5 - 23% pacjentów.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML w badaniu PACE [n/N (%)]

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	CHR	250/267 (94) [CI95% 90; 96]	192/203 (95)	58/64 (91)
Cytogenetyczna	MCyR^a	149/267 (56) [CI95% 50; 62]	104/203 (51)	45/64 (70)
	CCyR	123/267 (46) [CI95% 40; 52]	81/203 (40)	42/64 (66)
	PCyR	25/267 (9) [CI95% 6,4; 13]	22/203 (11)	3/64 (5)
	dowolna	180/267 (67)	128/203 (63)	52/64 (81)
Molekularna	MMR	91/267 (34) [CI95% 28,6; 39,9]	55/203 (27)	36/64 (56)
	MR4.0	56/267 (21)	34/203 (17)	22/64 (34)
	MR4.5	39/267 (15)	24/203 (12)	15/64 (23)

a) Oznaczone wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 15 mies.

❖ **Przerwanie terapii**

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. W tym czasie mediana czasu trwania terapii ponatynibem u pacjentów w fazie przewlekłej CML wynosiła 865,5 dnia (zakres: 3 – 1194 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatynibem zakończyło 134 pacjentów (50%), z czego przerwanie leczenia u 25 chorych (9%) spowodowane było progresją choroby, u 7 (3%) zgonem, u 46 (17%) wystąpieniem AE, u 14 (5%) brakiem skuteczności, u 26 (10%) wycofaniem zgody, u 6 (2%) decyzją lekarza, u 1 pacjenta stwierdzono noncompliance, zaś u 9 (3%) przyczyny były inne.

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

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo **przeżycie całkowitego (OS)** oraz **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%.

❖ **Odpowiedź na leczenie****Populacja ogólna**

I-rzędowy punkt końcowy, tj. **MaHR** uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 55% [CI95% 44; 66] pacjentów z CML w fazie akceleracji. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 3 tygodnie (zakres: 2–25 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥ 12 miesięcy wynosiło 48% [CI95% 32; 63], a mediana jej trwania sięgała 12 mies. (zakres: 1-21 mies.).

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. odpowiedź **MCyR** uzyskało 39% chorych, z czego u większości (24% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 3,7 mies., a prawdopodobieństwo jej utrzymania przez ≥ 12 miesięcy wynosiło 73%. **MMR** raportowano u 16% pacjentów.

Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 57% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,4 – 3,7 mies.), a prawdopodobieństwo jej utrzymania przez ≥ 12 wynosiło 47%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 34% chorych, z czego u większości (22% pacjentów) zdiagnozowano całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). MMR raportowano u 14% pacjentów, zaś odpowiedzi molekularne w stopniu zarówno MR4.0, jak i MR4.5 u 6% leczonych.

Pacjenci z obecnością mutacji T315I

W grupie pacjentów z mutacją T315I, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 50% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,6 miesiąca (zakres: 0,5 – 5,8 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR wynosiło ok. 54%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 56% chorych, z czego u większości (33% leczonych) stwierdzono CCyR. MMR raportowano u 22% pacjentów, natomiast żaden z leczonych nie osiągnął odpowiedzi molekularnych w stopniu MR4.0 oraz MR4.5.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie akceleracji CML w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	N/n (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	MaHR ^a	46/83 (55)	37/65 (57)	9/18 (50)
Cytogenetyczna	MCyR	32/83 (39)	22/65 (34)	10/18 (56)
	CCyR	20/83 (24)	14/65 (22)	6/18 (33)
	PCyR	12/83 (14)	8/65 (12)	4/18 (22)
	dowolna	46/83 (55)	34/65 (52)	12/18 (67)
Molekularna	MMR	13/83 (16)	9/65 (14)	4/18 (22)
	MR4.0	4/83 (5)	4/65 (6)	0/18 (0)
	MR4.5	4/83 (5)	4/65 (6)	0/18 (0)

a) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

❖ *Przerwanie terapii*

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. W tym czasie mediana czasu trwania terapii ponatynibem u pacjentów w fazie akceleracji wynosiła 590 dni (zakres: 16 – 1202 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatynibem przerwało 52 pacjentów (63%), z czego przerwanie leczenia u 22 chorych (27%) spowodowane było progresją choroby, u 2 (2%) zgonem, u 9 (11%) wystąpieniem AE, u 6 (7%) brakiem skuteczności, u 3 (4%) decyzją lekarza, u 1 wycofaniem zgody (1%), u 9 (11%) przyczyny były inne.

❖ *Faza kryzy blastycznej*

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

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%.

❖ *Odpowiedź na leczenie*

Populacja ogólna

I-rzędowy punkt końcowy, tj. **MaHR** uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 31% [CI_{95%} 20; 44] pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 4,1 tygodnie (zakres: 1,7-16,1 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥12 miesięcy wynosiło 42%, a mediana czasu trwania odpowiedzi MaHR wynosiła 5 mies. (zakres: 1-20 mies.).

Odpowiedź **MCyR** uzyskało 23% chorych, z czego u większości (18% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 1,9 mies. (0,9-5,5), a prawdopodobieństwo jej utrzymania przez ≥12 miesięcy wynosiło 66%.

Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI

Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, **MaHR** uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 32% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI z CML-BP oraz ALL(Ph+) i wynosiła 0,9 miesiąca (zakres: 0,5 – 5,5 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR wynosiło ok. 58%. Odpowiedź **MCyR** uzyskało 18% chorych, z czego u większości (16% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną.

Pacjenci z obecnością mutacji T315I

Wśród pacjentów z mutacją T315I, **MaHR** uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 29% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z mutacją T315I z CML-BP oraz ALL(Ph+) i wynosiła 0,8 miesiąca (zakres: 0,4 – 1,9 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR wynosiło 0 %. Odpowiedź **MCyR** uzyskało 29% pacjentów, z czego u większości (21% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie ponatynibem u pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	n/N (%)		
		Populacja ogólna	Pacjenci R/I	Mutacja T315I
Hematologiczna	MaHR ^a	19/62 (31)	12/38 (32)	7/24 (29)
Cytogenetyczna	MCyR	14/62 (23)	7/38 (18)	7/24 (29)
	CCyR	11/62 (18)	6/38 (16)	5/24 (21)
	PCyR	3/62 (5)	1/38 (3)	2/24 (8)

Molekularna	MMR	bd	bd	bd
-------------	-----	----	----	----

a) wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.; pozostałe wyniki dotyczą mediany okresu obserwacji 15 mies.

❖ **Przerwanie terapii**

Dane na temat czasu trwania terapii oraz przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies., przy czym wyniki dla fazy CML-BP raportowano łącznie z danymi odnoszącymi się do pacjentów z ALL(Ph+). Mediana czasu trwania terapii ponatynibem u 94 pacjentów w fazie kryzy blastycznej CML oraz chorych z ALL(Ph+) wynosiła 85,5 dnia (zakres: 1–1070 dni). Łącznie w tym okresie terapię ponatynibem przerwało 89 pacjentów (95%), z czego przerwanie leczenia u 48 chorych (51%) spowodowane było progresją choroby, u 11 (12%) zgonem, u 13 (14%) wystąpieniem AE, u 4 (4%) brakiem skuteczności, u 2 (2%) decyzją lekarza, u 4 (4%) wycofaniem zgody u 7 (7%) przyczyny były inne.

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności alloSCT

❖ **Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS).**

Dane na temat przeżywalności pacjentów po alloSCT dostępne były we wszystkich badaniach, obejmujących łącznie 83 pacjentów. W badaniu Breccia 2010 podano jedynie informację, że żaden z 6 pacjentów w pierwszej fazie przewlekłej nie zmarł w trakcie okresu obserwacji o medianie 16,5 mies. W pracach Nicolini 2011 oraz Jabbour 2011 estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2 latach od zabiegu wynosiło 59% oraz 72%, zaś w badaniu Nair 2015 estymowana wartość OS po 8 latach wynosiła 100%. W badaniu Piekarska 2015 prawdopodobieństwo OS po zabiegu estymowano na 92,9%, nie podano jednakże precyzyjnej informacji odnośnie czasu obserwacji (z wykresu krzywej Kaplana-Meiera można założyć, że było to ok. 60 mies.). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w 2 letnim okresie obserwacji wynosiło w pracy Jabbour 2011 62%, natomiast w badaniu Nair 2015 oszacowano je na 70% w 8-letnim okresie obserwacji.

Tabela 17. Przeżycie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML

Punkt końcowy	Breccia 2010 (N = 6)	Jabbour 2011 (N = 16)	Nair 2015 (N = 17)	Nicolini 2011 (N = 33)	Piekarska 2015 (N = 14)	Średnia ważona (zakres) [%]
OS ^a	bd	2-letni OS: 72% [49; 96]	8-letni OS: 100%	2-letni OS: 59%	5-letni OS: 92,9%	ND
EFS ^a	bd	2-letni EFS: 62% [39; 86]	8-letni EFS: 70%	bd	bd	ND
Mediana OS	NO	NO	NO	NO	NO	ND
Zgon	0/6 (0)	4/16 (25)	bd	bd	1/14 (7)	13,9 (0–25)

NO – mediana nieosiągnięta; a) estymator Kaplana-Meiera;

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

❖ **Odpowiedź na leczenie**

W żadnym z badań nie podano precyzyjnej informacji odnośnie tego kiedy oceniano poszczególne odpowiedzi, raportowano tylko dane na temat mediany okresu obserwacji w poszczególnych badaniach, które w każdym przypadku dotyczyły populacji łącznej badania, bez podziału na poszczególne fazy CML. W dwóch pracach (Breccia 2010, Jabbour 2011) wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowano jako *best response*, określającą najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskaną za pomocą ocenianej w danych badaniu interwencji.

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie (wyłącznie CCyR oraz odpowiedź molekularna) po alloSCT raportowano w 2 badaniach o łącznej próbie wynoszącej zaledwie 22 pacjentów. Zastosowanie

alloSCT u pacjentów w fazie przewlekłej pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie wynoszącego średnio 95,5% dla CCyR oraz 90,9% dla CMR. W jednym badaniu (Piekarska 2015, 14 pacjentów) nie podano odsetka pacjentów z odpowiedzią molekularną, określono natomiast medianę czasu do jej uzyskania, która wyniosła 1,1 mies.

W badaniach dotyczących alloSCT, parametrem o znaczeniu istotniejszym niż uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest nawrót choroby, który pozwala określić długookresową skuteczność interwencji. Wyniki dotyczące nawrotów raportowano w czterech badaniach, o łącznej wielkości próby – 53 pacjentów. Wystąpienie nawrotu stwierdzono średnio u 26% chorych, przy czym tylko w jednym podano precyzyjne informacje odnośnie rodzaju nawrotu.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie u pacjentów po alloSCT w fazie przewlekłej CML

Rodzaj odpowiedzi	Punkt końcowy	Breccia 2010	Jabbour 2011	Nair 2015	Nicolini 2011	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
Cytogenetyczna	CCyR	6/6 (100)	15/16 (94)	bd	bd	bd	95,5 (94–100)
Molekularna	CMR	6/6 (100)	14/16 (88)	bd	bd	bd	90,9 (88–100)
Nawrót		2/6 (33)	4/16 (25)	5/17 (30)	bd	3/14 (21)	26,4 (21–33)

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

4.2.1.3. 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”

Analiza bezpieczeństwa ponatynibu na podstawie badania PACE

❖ **Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem**

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dostępne były wyłącznie w raporcie do badania, w którym zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji o medianie wynoszącej 27,9 mies. (zakres 2 dni do 39,5 mies.), w trakcie którego obserwacją objęto łącznie 659 pacjento-lat terapii ponatynibem. Wyniki przedstawiono dla populacji łącznej (N = 449), a także w podziale na poszczególne fazy choroby, przy czym dane dla CML-BP raportowano łącznie z wynikami dla ALL(Ph+).

Wystąpienie przynajmniej jednego AE ogółem raportowano u niemal wszystkich pacjentów leczonych ponatynibem (99,8%), przy czym u 93% były to AE związane z leczeniem, zaś zdarzenia o ciężkim nasileniu wystąpiły u 62% leczonych. U 80% chorych działania niepożądane prowadziły do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii, przy czym całkowite zaprzestanie terapii ponatynibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 15% leczonych, u pozostałych była ona natomiast kontynuowana.

Tabela 19. Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	CML-CP	CML-AP	CML-BP / ALL(Ph+)
AE ogółem				
AE ogółem	448/449 (99,8)	266/267 (99,6)	83/83 (100,0)	94/94 (100,0)
AE związane z leczeniem	419/449 (93,3)	261/267 (97,8)	79/83 (95,2)	74/94 (78,7)
SAE ogółem	277/449 (61,7)	145/267 (50,3)	53/83 (63,9)	78/94 (83,0)
SAE związane z leczeniem	137/449 (30,5)	83/267 (31,1)	28/83 (33,7)	25/94 (26,6)
AE prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki, redukcji dawki lub przerwania leczenia	361/449 (80,4)	231/267 (86,5)	69/83 (83,1)	59/94 (62,8)
AE prowadzący do przerwania terapii	68/449 (15,1)	46/267 (17,2)	9/83 (10,8)	13/94 (13,8)
AE zw. z leczeniem prowadzący do przerwania terapii	37/449 (8,2)	28/267 (10,5)	6/83 (7,2)	3/94 (3,2)

❖ *Poszczególne rodzaje AE*

Wyniki dotyczące poszczególnych rodzajów AE związanych z leczeniem dostępne były w publikacji głównej do badania, odnoszącej się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 15 mies. (zakres: <1 dnia do 25 mies.). W sposób odrębny raportowano szczegółowe wyniki dla każdej z faz CML. Przedstawiono AE występujące u co najmniej 10% leczonych (niezależnie od stopnia nasilenia) lub występujące u co najmniej 1% pacjentów (dla zdarzeń w stopniu 3. lub 4.).

Populacja łączna

W populacji łącznej chorych na CML spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (35%), sucha skóra (32%), ból brzucha (23%), ból głowy (19%), podwyższony poziom lipazy (18%), zmęczenie (18%), ból mięśni (17%), ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2 .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji łącznej bez względu na fazę choroby to przede wszystkim trombocytopenia (39%) oraz neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

Faza przewlekła

W populacji w fazie przewlekłej spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (40%), sucha skóra (39%), ból brzucha (27%), ból głowy (23%), podwyższony poziom lipazy (21%), zaparcia (20%), zmęczenie (19%), ból mięśni (17%) oraz ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2 .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 10% chorych miał nasilenie ciężkie.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z CML-CP to przede wszystkim trombocytopenia (41%) oraz neutropenia (16%) oraz anemia (10%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

Faza akceleracji

W populacji chorych z CML-AP spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (29%), sucha skóra (25%), zmęczenie (20%), ból brzucha (18%), ból głowy (12%), podwyższony poziom lipazy (18%), ból mięśni (19%) oraz ból stawów (19%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2 .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 13% chorych miał nasilenie ciężkie, a także zapalenie trzustki, które raportowano u 8%, a u 6% miało stopień 3. lub 4.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów w fazie akceleracji to przede wszystkim trombocytopenia (42%) oraz neutropenia (26%), anemia (16%) oraz leukopenia (8%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

Faza kryzy blastycznej

W populacji CML-BP spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (24%), nudności (19%), sucha skóra (16%), podwyższony poziom lipazy (13%), ból stawów (13%), zmęczenie (11%), ból mięśni (11%) oraz ból brzucha (11%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2 .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie, a także zapalenie trzustki (raportowane u 5%, a u 3% miało stopień 3. lub 4.)

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u chorych w fazie kryzy blastycznej to przede wszystkim trombocytopenia (27%), anemia (23%) oraz neutropenia (23%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

Tabela 20. AE związane z leczeniem z podziałem na zdarzenia występujące u pacjentów z CML w badaniu PACE [n/N (%)]

Punkt końcowy	Populacja łączna		CP		AP		BP	
	Ogółem	Stopień ≥ 3 .	Ogółem	Stopień ≥ 3 .	Ogółem	Stopień ≥ 3 .	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Niehematologiczne AE								
Wysypka (w tym rumieniowata i grudkowata)	147/417 (35,2)	15/417 (3,5)	107/270 (39,6)	10/270 (3,7)	25/85 (29,4)	3/85 (3,5)	15/62 (24,1)	2/62 (3,2)
Sucha skóra	135/417 (32,3)	7/417 (1,6)	104/270 (38,5)	5/270 (1,8)	21/85 (24,7)	1/85 (1,1)	10/62 (16,1)	1/62 (1,6)
Ból brzucha	95/417 (22,7)	21/417 (5,9)	74/270 (27,4)	20/270 (7,4)	15/85 (17,6)	4/85 (4,7)	6/62 (9,6)	1/62 (1,6)
Ból głowy	80/417 (19,1)	6/417 (1,4)	63/270 (23,3)	5/270 (2,8)	10/85 (11,7)	0/85 (0)	7/62 (11,2)	1/62 (1,6)
Wzrost poziomu lipazy	77/417 (18,4)	45/417 (10,7)	57/270 (21,1)	27/270 (10,0)	12/85 (14,1)	11/85 (12,9)	8/62 (12,9)	7/62 (11,2)
Zmęczenie	75/417 (17,9)	7/417 (1,6)	51/270 (18,9)	4/270 (1,5)	17/85 (20,0)	1/85 (1,1)	7/62 (11,2)	2/62 (3,2)
Zaparcie	67/417 (16,0)	4/417 (<1)	53/270 (19,6)	3/270 (1,1)	11/85 (12,9)	1/85 (1,1)	3/62 (4,8)	0/62 (0)
Ból mięśni	69/417 (16,5)	3/417 (<1)	46/270 (17,0)	3/270 (1,1)	16/85 (18,8)	0/85 (0)	7/62 (11,2)	0/62 (0)
Ból stawów	69/417 (16,5)	7/417 (1,6)	45/270 (16,6)	6/270 (2,2)	16/85 (18,8)	1/85 (1,1)	8/62 (12,9)	0/62 (0)
Nudności	59/417 (14,1)	1/417 (<1)	38/270 (14,1)	1/270 (<1)	9/85 (10,5)	0/85 (0)	12/62 (19,3)	0/62 (0)
↑ poziom aminotransferazy alaninowej	46/417 (11,0)	13/417 (3,1)	31/270 (11,5)	9/270 (3,3)	10/85 (11,7)	2/85 (2,3)	5/62 (8,0)	2/62 (3,2)
Zapalenie trzustki	29/417 (6,9)	24/417 (5,7)	19/270 (7,0)	17/270 (6,2)	7/85 (8,2)	5/85 (5,8)	3/62 (4,8)	2/62 (3,2)
Nadciśnienie	32/417 (7,6)	10/417 (2,3)	25/270 (9,3)	6/270 (2,2)	6/85 (7,0)	3/85 (3,5)	1/62 (1,6)	1/62 (1,6)
↑ poziom aminotransferazy asparaginianowej	36/417 (8,6)	9/417 (2,1)	24/270 (8,9)	5/270 (1,9)	8/85 (9,4)	3/85 (3,5)	4/62 (6,4)	1/62 (1,6)
↑ poziom amylazy we krwi	25/417 (5,9)	9/417 (2,1)	16/270 (5,9)	4/270 (1,5)	6/85 (7,0)	3/85 (3,5)	3/62 (4,8)	2/62 (3,2)
↑ poziom γ-glutamylotransferazy	20/417 (4,7)	7/417 (1,6)	11/270 (4,1)	4/270 (1,5)	7/85 (8,2)	2/85 (2,3)	2/62 (3,2)	1/62 (1,6)

Punkt końcowy	Populacja łączna		CP		AP		BP	
	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.	Ogółem	Stopień ≥3.
Duszności	23/417 (5,5)	5/417 (1,1)	13/270 (4,8)	4/270 (1,5)	6/85 (7,0)	0/85 (0)	4/62 (6,4)	1/62 (1,6)
Niewydolność serca	6/417 (1,4)	5/417 (1,1)	3/270 (1,1)	2/270 (<1)	1/85 (1,1)	1/85 (1,1)	2/62 (3,2)	2/62 (3,2)
Hematologiczne AE								
Trombocytopenia	164/417 (39,3)	130/417 (31,1)	111/270 (41,1)	86/270 (31,8)	36/85 (42,3)	28/85 (32,9)	17/62 (27,4)	16/62 (25,8)
Neutropenia	80/417 (19,1)	71/417 (17,0)	44/270 (16,2)	38/270 (14,0)	22/85 (25,8)	22/85 (25,8)	14/62 (22,5)	11/62 (17,7)
Anemia	55/417 (13,2)	36/417 (8,6)	27/270 (10,0)	15/270 (5,5)	14/85 (16,4)	8/85 (9,4)	14/62 (22,5)	13/62 (20,9)
Leukopenia	18/417 (4,3)	12/417 (2,8)	11/270 (4,1)	7/270 (2,6)	7/85 (8,2)	5/85 (5,8)	0/62 (0)	0/62 (0)
Pancytopenia	8/417 (1,9)	7/417 (1,6)	2/270 (<1)	2/270 (<1)	3/85 (3,5)	2/85 (2,4)	3/62 (4,8)	3/62 (4,8)
Gorączka neutropeniczna	5/417 (1,2)	5/417 (1,1)	1/270 (<1)	1/270 (<1)	2/85 (2,4)	2/85 (2,4)	2/62 (3,2)	2/62 (3,2)

W tabeli przedstawiono AE występujące u ≥10% leczonych oraz AE w stopniu ≥3. występujące u ≥ 1% leczonych.

❖ **Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń**

W trakcie trwania terapii w populacji ogólnej chorych na CML zdarzenia związane z niedrożnością naczyniową ogółem raportowano u 23% pacjentów, zaś 16% miało charakter ciężki, a 10% epizodów zostało uznanych za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów i najczęściej należały do nich dławica piersiowa (4,2%), zawał serca (3,6%) oraz choroba niedokrwienna serca (2,4%). U 7,3% chorych stwierdzono zdarzenia związane z naczyniami mózgu, z których najczęściej raportowanymi były udar krwotoczny (2,0%), zawał mózgu (1,1%) oraz przemijający atak niedokrwienny (1,1%). Niedrożność tętnic obwodowych opisano u 6,9%, zaś zdarzenia żyłne dotyczyły 5,1%.

Tabela 21. 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)
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)

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
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 żylne				
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)

Analiza bezpieczeństwa alloSCT

Badania dotyczące przeszczepów w ramach analizy bezpieczeństwa oceniały śmiertelność związaną z wykonaną procedurą, a także ryzyko wystąpienia choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD).

W dwóch badaniach nieodnotowanego żadnego zgonu związanego z wykonanym przeszczepem (Breccia 2010, Nair 2015), W pozostałych pracach śmiertelność związana z alloSCT wynosiła 7% w medianie okresu obserwacji 19 mies. w publikacji Piekarska 2015, 13% po 2 latach od zabiegu w badaniu Jabbour 2011 oraz 18% po roku od przeszczepu w pracy Nicolini 2011. Przeciętnie, zgony związane z wykonaną procedurą raportowano u 11% chorych.

W odniesieniu do choroby GvHD tylko w jednym badaniu (Breccia 2010) podano osobne wyniki dla populacji docelowej, w kolejnym badaniu osobne wyniki dla populacji docelowej dotyczyły tylko ostrej GvHD, podczas gdy dane dla przewlekłej GvHD raportowano łącznie dla wszystkich leczonych (Piekarska 2015), natomiast w pozostałych pracach wszystkie wyniki przedstawiono dla ogółu pacjentów, niezależnie od fazy CML, jak i niepowodzenia/nietolerancji wcześniejszej terapii TKI. W badaniu Breccia 2010 choroba GvHD wystąpiła u 3/6 (50%) pacjentów, u jednego z nich miała charakter wyłącznie przewlekły, u pozostałych zarówno ostry jak i przewlekły. W badaniu Piekarska 2015 ostrą GvHD stwierdzono u 1 pacjenta (7%) z fazy CP1, przewlekłą GvHD obserwowano u 43% leczonych spośród wszystkich pacjentów w badaniu. W pozostałych pracach ostrą GvHD odnotowano u 60—72% leczonych, zaś przewlekłą u 45-75%.

Tabela 22. Śmiertelność związana z przeszczepem u pacjentów po alloSCT

Punkt końcowy	Breccia 2010 (N = 6)	Jabbour 2011 ^a (N = 47)	Nair 2015 (N = 17)	Nicolini 2011 (N = 33)	Piekarska 2015 (N = 14)
Zgon związany z przeszczepem	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 16,5 mies.: 0%	Wyniki dla 24 mies.: 13%	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 71,9 mies.: 0%	Wyniki dla 3 mies. 9,1% [4;14,2]	Wyniki dla mediany okresu obserwacji 19 mies. 7%
				Wyniki dla 12 mies.: 18,2% [11,4; 25,1]	

a) w oznaczonym badaniu wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów po alloSCT, niezależnie od fazy CML oraz uprzedniego niepowodzenia/nietolerancji terapii TKI.

Tabela 23. GvHD u pacjentów po alloSCT

Punkt końcowy	Stopień	Breccia 2010	Jabbour 2011 ^a	Nair 2015 ^a	Nicolini 2011 ^a	Piekarska 2015	Średnia ważona (zakres) [%]
Ostra GvHD	ogółem	2/6 (33)	28/47 (60)	36/51 (71)	43/60 (72)	1/14 (7)	61,8 (7–72)
	1.-2.	1/6 (17)	20/47 (43)	bd	32/60 (53)	bd	46,9 (17–53)
	3.-4.	1/6 (17)	8/47 (17)	bd	11/60 (18)	bd	17,7 (17–18)
Przewlekła GvHD	ogółem	3/6 (50)	21/47 (45)	38/51 (75)	24/50 (48)	9/21 (43) ^a	54,3 (43–75)
	ograniczona	1/6 (17)	12/47 (26)	12/51 (24)	12/50 (24)	bd	24,0 (17–30)
	rozsiana	2/6 (33)	9/47 (19)	26/51 (51)	12/50 (24)	bd	31,8 (19–51)

a) w oznaczonych badaniach wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów po alloSCT, niezależnie od fazy CML oraz uprzedniego niepowodzenia/nietolerancji terapii TKI.

Mediana okresu obserwacji: 16,5 mies. w badaniu Breccia 2010, 22 mies. w badaniu Jabbour, 2011, 71,9 mies. w badaniu Nair 2015; 26 mies. w badaniu Nicolini 2011; 19 mies. w badaniu Piekarska 2015 (podane mediany we wszystkich przypadkach dotyczą populacji łącznej).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy w rozdziale przedstawione dodatkowo wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ponatynibu na podstawie badania I fazy (Cortes 2012), raportowane łącznie dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, niezależnie od przyjmowanej dawki leku (od 2 do 60 mg). Ze względu na schemat dawkowania odmienny od zarejestrowanego, **główne wnioski odnośnie efektywności klinicznej ponatynibu oparto na wynikach badania PACE.**

Wyniki bezpieczeństwa dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowano łącznie dla wszystkich 81 pacjentów biorących udział w badaniu, niezależnie od fazy choroby oraz schorzenia (CML, ALL lub AML). W sposób odrębny raportowano jedynie dane dotyczące ryzyka związanych z terapią zdarzeń hematologicznych w stopniu ≥ 3 . u chorych z CML-CP, z których do najczęstszych należały trombocytopenia (28%) i neutropenia (14%), zaś anemię odnotowano u 1 pacjenta (2%).

Spośród pozostałych rodzajów AE raportowanych w populacji łącznej badania, najczęściej raportowane przypadki stanowiły: wysypka (32%), ból stawów (17%), wzrost poziomu lipazy (15%), zmęczenie (14%), trądzikopodobne zapalenie skóry (14%), sucha skóra (14%) oraz nudności (14%) przy czym niemal we wszystkich przypadkach odnosiły się one do epizodów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Najczęściej obserwowane zdarzenia w stopniu ≥ 3 . to wzrost poziomu lipazy oraz zapalenie trzustki raportowane u odpowiednio 7% oraz 5% leczonych.

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 żylny 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 zaostrzeniu 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.

Komunikaty FDA

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 zwężenia 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.

Komunikaty MHRA

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji. Ponadto w badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.

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.

Zidentyfikowano jeden pełnotekstowy przegląd systematyczny dedykowany ocenie skuteczności klinicznej PONA (Lipton 2015). W opracowaniu tym porównano skuteczność PONA względem innych leków z grupy TKI w populacji docelowej, nie oceniano natomiast profilu bezpieczeństwa. Nie odnaleziono natomiast żadnych przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę komparatorów (alloSCT, hydroksymocznika) u pacjentów z CML u których występuje oporność lub nietolerancja leczenia innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Najważniejsze informacje dotyczące opracowania Lipton 2015 wraz z wnioskami wyciągniętymi przez autorów publikacji przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego

Obszar	Opis
Publikacja	Lipton 2015
Populacja	Pacjenci z CML oraz ALL(Ph+) ^a oporni lub z brakiem tolerancji na leczenie 2. linii
Porównanie	ponatynib vs 2G TKI (bafetyn b, bozutynib, dazatynib, nilotynib)
Metodyka	<p>Poszukiwane badania: RCT, badania jednoramienne, badania obserwacyjne z ≥10 pacjentami w ramieniu</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Libraries / (2002–2012), abstrakty konferencyjne American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association / (2008–2012)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa, jakościowa</p> <p>Sponsor: Ariad</p>

Punkty końcowe	MCyR CCyR
Liczba badań włączonych	12 nRCT (586 pacjentów)
Wyniki	<p>Prawdopodobieństwo osiągnięcia CCyR u pacjentów z CML-CP stosujących TKI II generacji wahało się w przedziale 22–26%, w porównaniu z 60% [CrI 95% 52; 68] u pacjentów stosujących ponatynib. Prawdopodobieństwo, że ponatynib zapewnia lepszą odpowiedź CCyR niż wszystkie pozostałe 2G TKI estymowano na poziomie 99%.</p> <p>Prawdopodobieństwo osiągnięcia MCyR u pacjentów z CML-CP stosujących TKI II generacji wahało się w przedziale 29–50%, w porównaniu z 70% [95%CrI 62; 77] u pacjentów stosujących ponatynib. Prawdopodobieństwo, że ponatynib zapewnia lepszą odpowiedź MCyR niż wszystkie pozostałe 2G TKI estymowano na poziomie 97%.</p>
Wnioski	Ponatynib w 3. linii leczenia jest skuteczniejszy w porównaniu z sekwencyjną terapią za pomocą TKI II generacji

a) Analizowano wyłącznie dane dla pacjentów z CML-CP. CrI95% - przedział wiarygodności (*Credible Interval*)

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 7 jednoramiennych badań, z których 2 dotyczyły ponatynibu (Cortes 2012 oraz badanie PACE), a w 5 publikacjach opisano alloSCT. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania oceniającego skuteczność BSC, tj.: hydroksymocznika u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię TKI.

Ze względu na odmienny od zarejestrowanego schemat dawkowania ponatynibu w badaniu I fazy Cortes 2012, główne wnioski odnośnie efektywności klinicznej ponatynibu oparto na wynikach badania PACE.

Badanie PACE to prospektywne, wieloośrodkowe 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 dasatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I.

Skuteczność ponatynibu

- **Faza przewlekła CML**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wynosiło 94%. Prawdopodobieństwo PFS po 12 miesiącach terapii wynosiło 80%, natomiast po 2 i 3 latach, prawdopodobieństwo OS wynosiło odpowiednio 86% i 82%, natomiast PFS 67% i 61%.

I-rzędowy punkt końcowy, tj. MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 56% [CrI95% 50; 62] pacjentów w populacji ogólnej. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 mies. (zakres: 1,6 – 11,3 tyg.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 91%. W populacji pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MCyR raportowano u 51% pacjentów, natomiast u pacjentów z mutacją T315I, MCyR raportowano u 70% pacjentów.

- **Faza akceleracji CML**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycie całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%.

W populacji ogólnej, I-rzędowy punkt końcowy, tj. MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 55% [CrI95% 44; 66] pacjentów z CML w fazie akceleracji. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 3 tygodnie (zakres: 2–25 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥12 miesięcy wynosiło 48% [CrI95% 32; 63], a mediana jej trwania sięgała 12 mies. (zakres: 1-21 mies.). Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR osiągnęło 57% pacjentów, natomiast w grupie pacjentów z mutacją T315I, MaHR osiągnęło 50% pacjentów.

- **Faza kryzy blastycznej CML**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycie całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%.

W populacji ogólnej, I-rzędowy punkt końcowy, tj. MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 31% [CrI95% 20; 44] pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 4,1 tygodnie (zakres: 1,7-16,1 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥12 miesięcy wynosiło 42%, a mediana czasu trwania odpowiedzi MaHR wynosiła 5 mies. (zakres: 1-20 mies.). Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR osiągnęło 32% pacjentów, natomiast wśród pacjentów z mutacją T315I, MaHR osiągnęło 29% pacjentów.

Bezpieczeństwo ponatynibu

Wyniki dotyczące poszczególnych rodzajów AE związanych z leczeniem dostępne były w publikacji głównej do badania, odnoszącej się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 15 mies. (zakres: <1 dnia do 25 mies.)..

W populacji łącznej chorych na CML spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (35%), sucha skóra (32%), ból brzucha (23%), ból głowy (19%), podwyższony poziom lipazy (18%), zmęczenie (18%), ból mięśni (17%), ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji łącznej bez względu na fazę choroby to przede wszystkim trombocytopenia (39%) oraz neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

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.

W opublikowanych komunikatach na stronach URPL, EMA i FDA wskazano na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatynibem. 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

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

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 przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myeloid leukemia, CML), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych”.

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji (Ponatinib (Iclusig) w dawce 45 mg na dobę) jest stosowanie:

- allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT) i najlepsze dostępne leczenie objawowe (hydroksymocznik) w CP
- najlepsze dostępne leczenie objawowe (hydroksymocznik) w AP
- najlepsze dostępne leczenie objawowe (hydroksymocznik) w BP

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. Wnioskodawca przedstawił trzy modele opisujące postępowanie terapeutyczne u pacjentów w poszczególnych fazach przewlekłej białaczki szpikowej: faza przewlekła (CP), faza akceleracji (AP) lub faza kryzy blastycznej (BP).

Zgodnie z założeniem modelu, w fazie przewlekłej pacjenci są leczeni ponatynibem tak długo jak utrzymuje się odpowiedź cytogenetyczna, natomiast w fazie akceleracji i fazie kryzy blastycznej ponatynib jest traktowany jako terapia pomostowa do przeszczepu i po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie pacjenci przerywają terapię i kwalifikowani są do alloSCT. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu przyjęto cykl 3-miesięczny oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

Model CP

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

- stan fazy przewlekłej („CP”), który zawiera 4 podstany związane z typem uzyskanej odpowiedzi (całkowita odpowiedź cytogenetyczna [„CCyR”], częściowa odpowiedź cytogenetyczna [„PCyR”], całkowita odpowiedź hematologiczna [„CHR”] i „brak odpowiedzi”) w sytuacji zastosowania ponatynib/BSC;
- stan fazy przewlekłej („AlloSCT w CP”), który zawiera 2 podstany „brak nawrotu” i „nawrót” w sytuacji zastosowania alloSCT;
- stan progresji choroby – zawiera dwa podstany: fazę akceleracji („AP”) i fazę blastyczną („BP”).

Stanem wejściowym w modelu jest stan fazy przewlekłej, następnie w zależności od zastosowanej interwencji pacjent trafia do stanu „AlloSCT w CP” z dwoma podstanami albo do stanu „CP” z czterema podstanami odpowiednio po zastosowaniu alloSCT i ponatynibu/BSC. Po alloSCT pacjent może wyzdrowieć czyli uzyskać przeżycie bez nawrotu albo może mieć nawrót choroby, natomiast w przypadku zastosowania ponatynibu/BSC

z podstanów („CCyR”, „PCyR”, i „brak odpowiedzi”) pacjent może przejść do stanu „progresja” albo pozostać w fazie przewlekłej uzyskując „CHR” (całkowitą odpowiedź hematologiczną). Progresja oznacza przejście do fazy akceleracji („AP”) albo do fazy kryzy blastycznej („BP”).

Model AP

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

- stan fazy akceleracji („AP”), który zawiera 2 podstany związane z rodzajem odpowiedzi (większa odpowiedź hematologiczna („MaHR”) i „brak odpowiedzi”) w sytuacji zastosowania ponatynibu;
- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych po uzyskaniu większej odpowiedzi hematologicznej („AlloSCT po uzyskaniu remisji”);
- stan kryzy blastycznej („BP”) związany z progresją choroby.

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 fazy akceleracji („AP”). W tym stanie uzyskanie odpowiedzi hematologicznej (MaHR) traktowane jest jako wskaźnik remisji choroby. Jeśli pacjenci doświadczą remisji podczas leczenia ponatynibem, poddawani są zabiegowi alloSCT. Natomiast w przypadku leczenia BSC założono, że pacjenci nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT. W sytuacji nieuzyskania odpowiedzi hematologicznej, dochodzi do progresji choroby i pacjent trafia do stanu kryzy blastycznej („BP”).

Model BP został zbudowany analogicznie do modelu AP z tą różnicą, że stanem wejściowym jest stan kryzy blastycznej („BP”) oraz nie ma możliwości progresji do stanu „BP”.

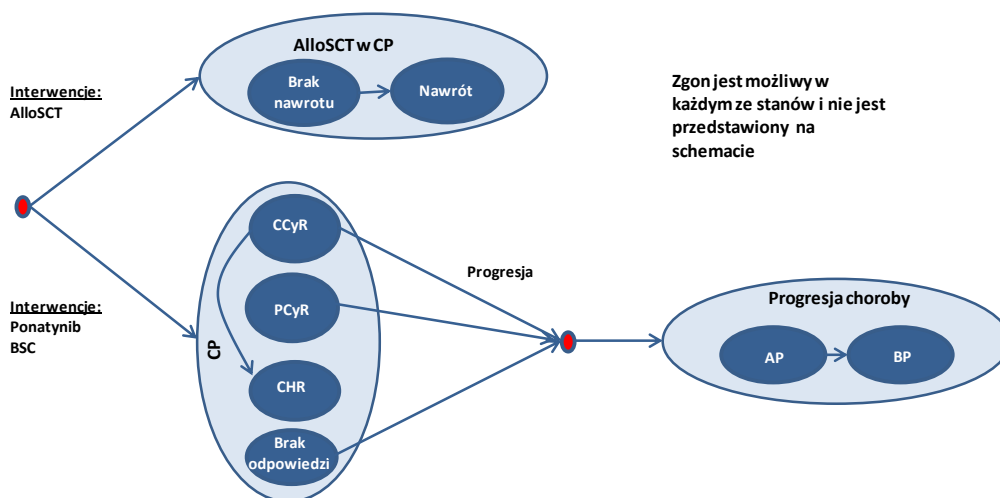
Model (CP, AP, BP) uwzględnia wystąpienie działań niepożądanych u pacjentów stosujących ponatynib, przyjęto że zdarzenia niepożądane (z wyjątkiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych, zdarzeń w obrębie naczyń obwodowych oraz żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych) mogą wystąpić tylko raz i tylko w pierwszym cyklu. Dla pacjentów stosujących BSC i alloSCT założono brak działań niepożądanych.

We wszystkich trzech modelach stanem końcowym (pochłaniającym) jest stan ZGON. Do stanu tego mogą przejść chorzy z każdego stanu. Stan zgon nie został przedstawiony na schemacie modelu. Struktura poszczególnych modeli została przedstawiona na Rysunkach 1-3.

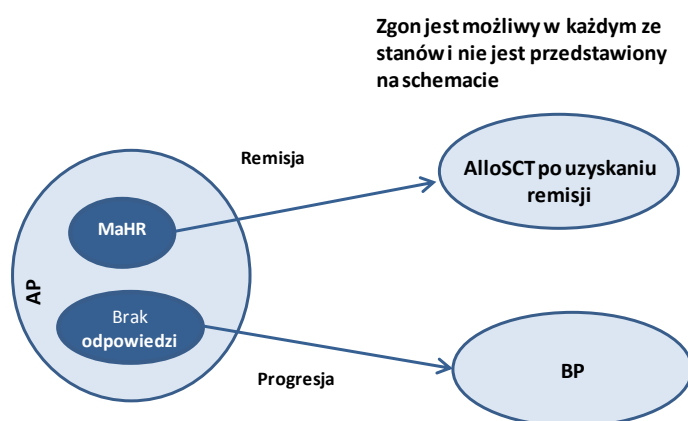
Wybrane założenie modelu wnioskodawcy:

- W CP założono, że pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie lub przerywają terapię ponatynibem leczeni są dożywotnio BSC. W AP i BP założono, że pacjenci są leczeni ponatynibem przez 3 miesiące (1 cykl), w przypadku uzyskania odpowiedzi hematologicznej kwalifikowani są do przeszczepu, w przypadku braku odpowiedzi są leczeni dożywotnio BSC.
- „W analizie założono, że wyjściowe ryzyko śmierci w zależności od wieku i płci każdego pacjenta w CP jest równoważne z ryzykiem śmierci w populacji ogólnej. Śmiertelność w CP wyznaczono przy uwzględnieniu średniego wieku (mediana to 60 lat) i rozkładu płci (53,3% mężczyzn) pacjentów w CP z badania PACE na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) 2014”.
- „Śmiertelność w AP i BP oraz po alloSCT określono zgodnie z odpowiednimi krzywymi wyznaczonymi na podstawie przeglądu literatury, przy czym oszacowane prawdopodobieństwa zgonu porównywano w każdym cyklu modelu z odpowiednimi wartościami dla populacji ogólnej i w obliczeniach uwzględniano wyższą wartość.”
- Wszystkie zdarzenia niepożądane przypisane zostały do pierwszego cyklu, przy założeniu, że takie zdarzenia następują w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo, założono, że każde zdarzenie może wystąpić maksymalnie raz. Z powodu braku danych, dla hydroksymocznika, założono konserwatywnie brak zdarzeń niepożądanych. Dla alloSCT również założono brak zdarzeń niepożądanych, przy założeniu, że wszelkie koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi są uwzględnione w ramach kosztów ponoszonych po alloSCT. Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe, zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych oraz żylnych zaburzenia zakrzepowo-zatorowe zostały uwzględnione w każdym cyklu modelu, w którym pacjent jest leczony ponatynibem, w celu uchwycenia wpływu długoterminowego leczenia.
- Zgodnie z projektem programu lekowego terapia ponatynibem jest przerywana w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach leczenia lub po 6 miesiącach w przypadku braku częściowej odpowiedzi cytogenetycznej.

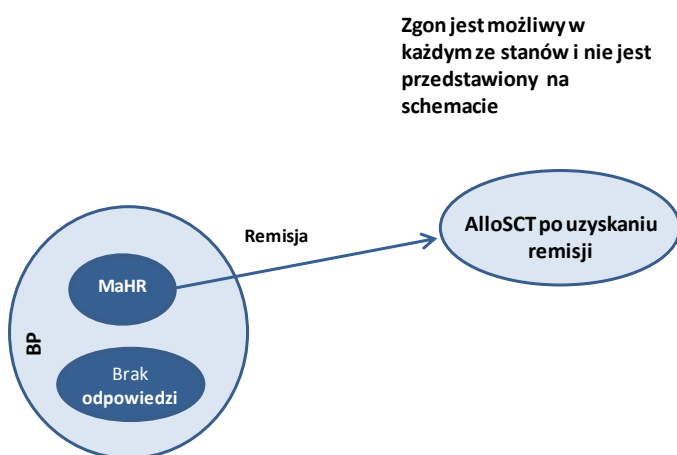
Rysunek 1. Struktura modelu CP.



Rysunek 2. Struktura modelu AP.



Rysunek 3. Struktura modelu BP.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna w modelu CP

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- odpowiedź na leczenie ponatynibem/BSC (CCyR, PCyR, CHR i brak odpowiedzi);
- prawdopodobieństwo przeżycia i prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep;
- prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi cytogenetycznej;
- czas trwania terapii ponatynibem;
- działania niepożądane;
- prawdopodobieństwo progresji choroby ze stanu „CP” (CCyR, PCyR, CHR i brak odpowiedzi) do „AP” (nie zależne od zastosowanej terapii);
- czas do progresji ze stanu „AP” do „BP” i przeżycie całkowite w stanie „AP/BP” (nie zależne od zastosowanej terapii).

Odsetki pacjentów z CML(Ph+) uzyskujących odpowiedź na leczenie w wyniku leczenia ponatynibem oraz BSC określono na podstawie danych z badania PACE oraz analizy Daziel 2004. Pozostałe parametry skuteczności klinicznej dotyczące zastosowania ponatynibu (prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi cytogenetycznej) ustalono na podstawie indywidualnych danych pacjentów pochodzących z badania PACE, natomiast czas trwania terapii w oparciu o założenie własne wnioskodawcy.

U pacjentów u których doszło do progresji choroby niezależnie od zastosowanej wcześniej terapii, prawdopodobieństwo progresji ze stanu „CP” do „AP” oszacowano na podstawie badania BMS-034 oraz czas do progresji ze stanu „AP” do „BP” i przeżycie całkowite w stanach „AP/BP” na podstawie założeń własnych i danych z publikacji Kantarjian 2007.

Prawdopodobieństwo przeżycia i prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep ustalono odpowiednio w oparciu o dane z publikacji Jabbour 2011 i Craddock 2000.

Skuteczność kliniczna w modelu AP/BP

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- odpowiedź na leczenie ponatynibem;
- czas trwania terapii ponatynibem;
- działania niepożądane;
- przeżycie całkowite pacjentów w stanie „AP” i „BP”, którzy uzyskali „remisję” i zostali poddani alloSCT;
- prawdopodobieństwo progresji ze stanu „AP” do „BP” i przeżycie całkowite w stanie „AP/BP” po leczeniu ponatynibem u pacjentów którzy uzyskali lub nie uzyskali MaHR;
- czas do progresji ze stanu „AP” do „BP” i przeżycie całkowite w stanie „AP/BP”;

Model wnioskodawcy zakłada, że pacjenci którzy osiągnęli MaHR po leczeniu ponatynibem kwalifikowani są do przeszczepu komórek krwiotwórczych (alloSCT). Odsetki pacjentów z CML(Ph+) uzyskujących MaHR w wyniku leczenia ponatynibem określono na podstawie danych z badania PACE (Cortes 2013). W przypadku leczenia BSC 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.

Przeżycie całkowite pacjentów w stanie „AP” i „BP”, którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT oszacowano na podstawie publikacji Radich 2010. Natomiast u pacjentów u których nie może być przeprowadzony zabieg alloSCT, prawdopodobieństwo progresji ze stanu „AP” do „BP” i przeżycie całkowite w stanie „AP/BP” oszacowano na podstawie publikacji Kantarjian 2007.

Pozostałe parametry takie jak: czas trwania terapii w stanach „AP/BP”, prawdopodobieństwo progresji ze stanu „AP” do „BP” i przeżycie całkowite w stanie „AP/BP” po leczeniu ponatynibem u pacjentów którzy uzyskali lub nie uzyskali MaHR ustalono na podstawie danych z badania PACE

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty leków (BSC, Iclusig);
- 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);
- koszt leków (imatynib, nilotynib, dazatynib, hydroksymocznik) stosowanych w nawrocie choroby po alloSCT w modelu CP;
- koszty badań diagnostycznych w ramach monitorowania terapii oraz koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych u pacjentów leczonych ponatynibem;
- koszt badań diagnostycznych w ramach monitorowania terapii, koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz koszt transfuzji u pacjentów leczonych BSC poza programem lekowym;
- 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 CP, AP i BP przyjęto, że w stanie związanym z odpowiedzią na leczenie (CCyR dla modelu CP i MaHR dla AP i BP) użyteczność pacjent wynosi odpowiednio 0,84, 0,7 i 0,46 i w przypadku braku odpowiedzi na leczenie spada do wartości odpowiednio 0,66, 0,44 i 0,21.

Wartość użyteczność u pacjentów po zabiegu alloSCT 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, natomiast nawrót choroby po zabiegu alloSCT związany jest ze spadkiem użyteczności do wartości 0,55.

Dyskontowanie

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

W modelu CP ze względu na różny moment, w którym pacjenci doznają progresji choroby ze stanu CP do AP/BP wnioskodawca zastosował „podwójne dyskontowanie” (double discounting). „W pierwszej kolejności naliczane są zdyskontowane koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem w fazach progresji choroby. Następnie, koszty te są naliczane całościowo pacjentom przechodzącym do stanu progresji choroby w określonym cyklu przy czym są dyskontowane od momentu wystąpienia progresji do chwili początkowej. W ten sposób uwzględniona zostaje różnica w czasie kiedy pacjenci doznają progresji choroby”.

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 wyznaczone na podstawie dostępnych badań lub jako 20% wartości średniej. Następnie na podstawie uzyskanych wyników wybrano dla każdego porównania, trzy najbardziej wpływające na wyniki analizy parametry: parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT, współczynnik stały dla krzywej czasu trwania leczenia, użyteczność po nawrocie po alloSCT; współczynnik stały dla krzywej czasu trwania leczenia, współczynnik dla CCyR dla krzywej czasu trwania leczenia, parametr kształtu dla krzywej PFS dla braku odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia PONA; parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT, użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach, odsetek pacjentów z MaHR dla ponatynibu; parametr kształtu dla krzywej OS dla alloSCT, parametr kształtu dla krzywej OS dla BSC, użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach; odpowiednio w model U CP (vs alloSCT), CP(vs BSC), AP i BP. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano koszt komparatora, odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię ponatynibem i dyskontowanie.

Szczegółowy opis scenariuszy analizowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości opisano w rozdziale „14.5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości” w tabeli 178 „Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości” w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 25. Dane wejściowe do modelu przekazanego przez Wnioskodawcę

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka początkowa pacjentów		
Wiek pacjentów – model CP, AP i BP	60, 60, 53	Badanie PACE, Cortes 2013
Odsetek mężczyzn – model CP, AP i BP		Badanie PACE – dane nieopublikowane
Powierzchnia ciała	1,86	Rocznika demograficzny z 2013, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku
Czas leczenia i dawka		
Ponatynib	Model CP - do utraty CCyR/ PCyR oraz w przypadku CHR/ NR przez dwa pierwsze cykle modelu; Model AP, BP - do wystąpienia MaHR albo maksymalnie 3 miesiące;	Założenie własne wnioskodawcy
hydroksymocznik	Model CP – pacjenci w stanie CCyR, PCyR, CHR i NR Model AP/BP – pacjenci w stanie AP, BP i NR	Założenie własne wnioskodawcy
Hydroksymocznik – dawka dobową	2000 mg	Średnia z publikacji Loveman 2012 i Dalziel 2004
Ponatynib – dawka dobową Model - CP Model - AP, BP	45 mg, a następnie po uzyskaniu ((PCyR, CCyR) możliwe obniżenie dawki do 15 mg 45 mg	Uwzględniono dane z badanie PACE dotyczące względnej intensywności dawki (RDI)
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej		
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi cytogenetycznej – model CP	Rozkład log-normalny	parametryczny model dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE
Czas trwania terapii ponatynibem – model CP	Funkcja czasu trwania	założenia własne
Czas do progresji ze stanu „AP” do „BP” - model CP, AP	11,45 mc	założenie własne, różnica między średnim przeżyciem pacjentów w AP oraz średnim przeżyciem pacjentów w BP na podstawie danych z badania Kantarjian 2007
Przeżycie całkowite w stanie „AP/BP” – model CP, AP, BP	Log-normalny model przeżycia	parametryczny model przeżycia dopasowany do danych z badania Kantarjian 2007
prawdopodobieństwo progresji choroby ze stanów: „CP” (CCyR), „CP” (PCyR) „CP” (CHR) i „CP” (brak odpowiedzi) do stanu „AP” – model CP	Log-normalny model przeżycia Model przeżycia We bulla Model przeżycia We bulla Wykładniczy model przeżycia	parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania BMS-034 (Loveman 2012)
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie ponatynibem: CCyR, PCyR, CHR, Brak odpowiedzi – model CP	46%, 10%, 38%, 6%	Badanie PACE, Cortes 2013
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie hydroksymocznikiem: CCyR, PCyR, CHR, Brak odpowiedzi – model CP	0%, 0%, 41%, 59%	Dalziel 2004
Przeżycie całkowite pacjentów po alloSCT – model CP	wykładniczy model przeżycia	parametryczny model przeżycia na podstawie danych z Jabbour 2011, założenie własne
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po alloSCT – model CP	Log-normalny model przeżycia	parametryczny model przeżycia dopasowany do danych z badania Craddock 2000
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie ponatynibem: MaHR – model AP/BP	55%/ 31%	Cortes 2013
Czas trwania terapii ponatynibem – model AP/ BP	Rozkład log-normalny Rozkład log-logistyczny	parametryczny model dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE
przeżycie całkowite w stanach „AP/BP” po leczeniu ponatynibem u pacjentów którzy uzyskali lub nie uzyskali MaHR – model AP/ BP	Rozkład log-normalny	parametryczny model dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE
przeżycie całkowite pacjentów w stanie „AP” i „BP”, którzy uzyskali „remisję” i zostali poddani alloSCT – model AP/ BP	wykładniczy model przeżycia	parametryczny model przeżycia na podstawie danych z publikacji Radich 2010, założenie własne
Prawdopodobieństwo progresji z „AP” do „BP” po leczeniu ponatynibem u pacjentów którzy uzyskali MaHR –	Model przeżycia We bulla	parametryczny model dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE

model AP			
Prawdopodobieństwo progresji z „AP” do „BP” po leczeniu ponatynibem u pacjentów którzy nie uzyskali MaHR – model AP	Log-normalny model przeżycia	parametryczny model dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania PACE	
Śmiertelność naturalna	Tablice Trwania Życia GUS 2014		
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla ponatynibu występujące w 1 cyklu leczenia			
Ból w jamie brzusznej	CP	AP	BP
Anemia			
Biegunka			
Hiperglikemia			
Hipofosfatemia			
Leukocytopenia			
Zwiększona aktywność lipazy			
Neutropenia			
Zapalenie trzustki			
Trombocytopenia			
Badanie PACE – dane nieopublikowane			
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla ponatynibu występujące w każdym cyklu leczenia			
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	CP	AP	BP
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe			
Zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych			
Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe			
Badanie PACE – dane nieopublikowane			
Użyteczność stanów zdrowia			
Odpowiedź na leczenie CP (CCyR), AP (MaHR), BP (MaHR)	0,84, 0,7, 0,46		Szabo 2010
Brak odpowiedzi na leczenie CP, AP i BP	0,66, 0,44, 0,21		
Działania niepożądane	0,46		Van Agthoven 2012
1 cykl po przeszczepie (alloSCT)	0,53		
2 cykl po przeszczepie (alloSCT)	0,62		
kolejne cykle po przeszczepie (alloSCT)	0,71		średnia dla 1 cyklu i kolejnych cykli Loveman 2012
Nawrót po alloSCT	0,55		średnia wartość dla CP/AP/BP z uwzględnieniem odpowiedzi, ważona rozkładem pacjentów z odnalezionych badań
Koszty leczenia z perspektywy NFZ+MZ (zł)			
CZN ponatynibu bez RSS Inclusig, tabl., 15 mg 60 tabl Inclusig, tabl., 45 mg 30 tabl			wnioskodawca
CZN ponatyn bu z RSS Inclusig, tabl., 45 mg 30 tabl			wnioskodawca
Koszt leczenia preparatem Inclusig 45 mg za cykl (bez RSS)			wnioskodawca
Koszt leczenia preparatem Inclusig 45 mg za cykl (z RSS)			wnioskodawca
Koszt leczenia preparatem Inclusig 15 mg za cykl (bez RSS)			wnioskodawca
Koszt leczenia preparatem Inclusig 15 mg za cykl (z RSS)			wnioskodawca
Koszt hydroksymoczn k za cykl	247,68		Opinia 2 ekspertów, obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 w sprawie wykazu leków refundowanych (...), założenia własne
koszt leków (imatynim, nilotynib, dazatyn b, hydroksymocznik) stosowanych w nawrocie choroby po alloSCT w modelu CP	9 559,12		obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 w sprawie wykazu leków refundowanych (...), założenia własne
koszty badań diagnostycznych w ramach monitorowania terapii oraz koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych u pacjentów leczonych ponatynibem za cykl w modelu CP, AP i BP	0 + 702 = 702 1 664 + 702 = 2 366 26 000 + 702 = 26 702		Opinia ekspertów, Zarządzenie 81/2014/DSOZ, Zarządzenie 79/2014/DSOZ
koszt badań diagnostycznych w ramach monitorowania terapii, koszt hospitalizacji niezwiązanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz koszt transfuzji u pacjentów leczonych BSC poza programem	0 + 503 + 0 = 503 1 664 + 1 583 + 1 077 = 4 323 26 000 + 1 778 + 3 230 = 31 007		Opinia ekspertów, Zarządzenie 81/2014/DSOZ, Zarządzenie 79/2014/DSOZ

lekowym za cykl w modelu CP, AP i BP				
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	NFZ+MZ	NFZ+MZ+ pacjent	Zarządzenie 81 i 79/2014/DSOZ, obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 w sprawie wykazu leków refundowanych (...), założenia własne, opinia ekspertów	
Ból w jamie brzusznej	1 617,87	1 629,42		
Biegunka	1 614,21	1 616,42		
Zapalenie trzustki	3 016,00	3 016,00		
Trombocytopenia	2 858,17	2 858,17		
Neutropenia	3 470,91	3 470,91		
Leukocytopenia	3 493,34	3 493,34		
Anemia	786,24	786,24		
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	8 016,49	8 016,49		
Ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe	4 005,80	4 005,80		
Zdarzenia w obrębie naczyń obwodowych	2 549,11	2 549,11		
Żylna zaburzenia zakrzepowozatorowymi	3 150,00	3 150,00		
Koszt przeszczepu (alloSCT)	221 710		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	Założenia własne, opinia ekspertów, Poltransplant, Zarządzenie 79 i 81/2014/DSOZ, obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 w sprawie wykazu leków refundowanych (...),
	NFZ+MZ	10 271	6 150	
	NFZ+MZ + pacjent	10 319	6 150	290
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.

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

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

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)	alloSCT
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		100 615	409 965
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	837 728	100 615	409 695
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	-		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	-	737 113	428 033
Efekt [QALY]	5,72	1,55	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	-	4,17	1,67
CUR z RSS [zł/QALY]		64 802	101 061
CUR bez RSS [zł/QALY]	146 478	64 802	101 061
ICUR z RSS [zł/QALY]	-		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	-	176 915	257 045

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC i alloSCT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 146 478 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC i alloSCT wyniósł 64 802 zł/QALY i 101 061 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs BSC i alloSCT wyniósł odpowiednio 176 915 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS) i 257 045 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ, NFZ i pacjenta – model CP.

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)	alloSCT
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]	[REDACTED]	100 615	409 831
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	837 729	100 615	409 831
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	-	737 114	427 899
Efekt [QALY]	5,72	1,55	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	-	4,17	1,67
CUR z RSS [zł/QALY]	[REDACTED]	64 802	101 094
CUR bez RSS [zł/QALY]	146 478	64 802	101 094
ICUR z RSS [zł/QALY]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR bez RSS [zł/QALY]	-	176 915	256 964

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC i alloSCT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 146 478 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC i alloSCT wyniósł 64 802 zł/QALY i 101 094 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs BSC i alloSCT wyniósł odpowiednio 176 915 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS) i 256 964 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ i NFZ – model AP.

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]	[REDACTED]	107 880
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	330 470	107 880
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	[REDACTED]	222 590
Efekt [QALY]	3,44	0,40
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	3,04
CUR z RSS [zł/QALY]	[REDACTED]	273 015
CUR bez RSS [zł/QALY]	96 129	273 015
ICUR z RSS [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR bez RSS [zł/QALY]	[REDACTED]	73 157

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 96 129 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC wyniósł 273 015 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs BSC wyniósł 73 157 zł/QALY ([REDACTED] zł/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ, NFZ i pacjenta – model AP.

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		107 880
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	330 558	107 880
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	222 678	
Efekt [QALY]	3,44	0,40
Efekt inkrementalny [QALY]	3,04	
CUR z RSS [zł/QALY]		273 015
CUR bez RSS [zł/QALY]	96 154	273 015
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	73 186	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 96 154 zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC wyniósł 273 015 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs BSC wyniósł odpowiednio 73 186 zł/QALY ([] zł/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ i NFZ – model BP.

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		113 586
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	232 997	113 586
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	119 411	
Efekt [QALY]	1,30	0,19
Efekt inkrementalny [QALY]	1,11	
CUR z RSS [zł/QALY]		595 428
CUR bez RSS [zł/QALY]	179 759	595 428
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	108 026	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 179 759 zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC wyniósł 595 428 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs BSC wyniósł 108 026 zł/QALY ([] zł/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy MZ, NFZ i pacjenta – model BP.

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		113 586
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	233 046	113 586

Parametr	Ponatynib	BSC (hydroksymocznik)
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	119 460	
Efekt [QALY]	1,30	0,19
Efekt inkrementalny [QALY]	1,11	
CUR z RSS [zł/QALY]		595 428
CUR bez RSS [zł/QALY]	179 797	595 428
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]	108 070	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla ponatynibu wyniósł 179 797 zł/QALY ([] zł/QALY z RSS) natomiast dla BSC wyniósł 595 428 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania ponatynibu vs BSC wyniósł odpowiednio 108 070 zł/QALY ([] zł/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 BSC i alloSCT 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 32, 33, 34.

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 32, 33, 34.

Tabela 32. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ i MZ oraz NFZ, MZ i pacjenta – model CP.

Parametr	Perspektywa NFZ + MZ [zł]	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent [zł]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku Iclusig (tabl., 15/45 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	17 779/ 26 669	17 779/ 26 669
Wartość cena zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl., 15/45 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)	9 455/ 14 182	9 455/ 14 182

Przedstawiono najniższe wartości ceny progowe wynikające z porównania ponatynibu z BSC;

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, 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 jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Oszacowana cena maksymalna przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

¹ 125 955 PLN/QALY

Tabela 33. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ i MZ oraz NFZ, MZ i pacjenta – model AP.

Parametr	Perspektywa NFZ + MZ [zł]	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent [zł]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku Iclusig (tabl., 15/45 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	62 853/ 94 280	62 833/ 94 249
Wartość cena zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl., 15/45 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)	169 077/ 253 616	169 056/ 253 585

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Oszacowana cena maksymalna przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 34. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ i MZ oraz NFZ, MZ i pacjenta – model BP.

Parametr	Perspektywa NFZ + MZ [zł]	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent [zł]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku Iclusig (tabl., 15/45 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	30 391/ 45 586	30 377/ 45 565
Wartość cena zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl., 15/45 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)	178 969/ 268 454	178 955/ 268 433

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Oszacowana cena maksymalna przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Obliczenia własne AOTMiT:

Model CP – ponatynib vs alloSCT

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl. 45 mg, 30 tabl.) przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania alloSCT (w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)) wynosi 16 097 zł.

Model CP – ponatynib vs BSC (hydroksymocznik)

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl. 45 mg, 30 tabl.) przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania hydroksymocznika (w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)) wynosi 950 PLN.

Model AP/BP

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Iclusig (tabl., 45 mg, 30 tabl.) przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania hydroksymocznika (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 być niższa od 0 ZŁ.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Model CP

W większości analizowanych wariantów dla CP ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności. Największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej ma przyjęcie maksymalnej wartości użyteczności po nawrocie po alloSCT (wzrost ICUR do wartości █████ z RSS i 365 276 bez RSS dla porównania PONA vs alloSCT – scenariusz 4b) oraz dyskontowanie (wzrost ICUR do wartości █████ z RSS i 311 032 bez RSS dla porównania PONA vs alloSCT oraz █████ z RSS i 206 306 bez RSS dla porównania PONA vs BSC – scenariusz 1a, spadek ICUR do wartości █████ z RSS i 149 844 bez RSS dla porównania PONA vs alloSCT oraz █████ z RSS i 115 274 bez RSS dla porównania PONA vs BSC – scenariusz 1c).

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – z RSS, CP

Terapia	Kat.	Scenariusz analizy																		
		Podst	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs alloSCT	ICUR	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█	█████	█████	█████	█████	█████	█	█	█	█████
PONA vs BSC	ICUR	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█	█	█	█	█████	█████	█████	█████	█████	█	█	█	█

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – bez RSS, CP

Terapia	Kat.	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs alloSCT	ICUR	257 045	311 032	207 298	149 844	211 408	269 045	191 014	365 276	287 344	-	260 869	258 498	232 758	257 463	257 044	-	-	-	193 969
PONA vs BSC	ICUR	176 915	206 306	150 418	115 274	172 337	176 891	-	-	-	-	175 429	177 190	174 963	176 915	176 915	-	-	-	-

Model BP

We większości analizowanych wariantach dla BP ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma przyjęcie alternatywnej krzywej dla OS po alloSCT (wzrost ICUR do wartości █████ z RSS i 145 969 bez RSS – scenariusz 6, zmiana wnioskowania dla wariantu bez RSS, PONA staje się interwencją nieopłacalną) oraz dyskontowanie (spadek ICUR do wartości █████ z RSS i 83 574 bez RSS - scenariusz 1b).

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – z RSS, BP

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs BSC	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – bez RSS, BP

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs BSC	ICUR	108 026	117 238	83 574	86 520	112 422	108 060	-	-	96 971	145 969	77 573	-	-	-	-	111 588	-	108 088	-

Model AP

We wszystkich analizowanych wariantach dla AP ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie (wzrost ICUR do wartości ■ z RSS i 81 435 bez RSS – scenariusz 1a, spadek ICUR do wartości ■ z RSS i 54 312 bez RSS – scenariusz 1c).

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – z RSS, AP

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs BSC	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, bez RSS – AP

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy																		
		Podst.	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PONA vs BSC	ICUR	73 157	81 435	57 520	54 312	78 090	73 161	-	-	66 196	-	-	-	-	-	73 162	72 932	72 906	73 045	-

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwościModel CP

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 125 000 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do SCT jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ i MZ, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 23% bez uwzględnienia RSS oraz [] w przypadku jego uwzględnienia.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 125 000 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ i MZ, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 34% bez uwzględnienia RSS oraz [] w przypadku jego uwzględnienia.

Model AP

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 125 000 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ i MZ, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 83% bez uwzględnienia RSS oraz [] w przypadku jego uwzględnienia.

Model BP

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 125 000 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ i MZ, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 54% bez uwzględnienia RSS oraz [] w przypadku jego uwzględnienia.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. 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	Bez uwag.
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	<p>W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił jedno prospektywne jednoramienne badanie II fazy (badanie PACE) oceniające zastosowanie ponatyn bu u pacjentów z CML-CP/AP/BP (Ph+) po niepowodzeniu terapii za pomocą innych TKI lub z obecnością mutacji T315I. <u>Brak jest porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużeniem przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji.</u></p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił żadnego badania oceniającego skuteczność kliniczną BSC (hydroksymocznik) i alloSCT w populacji docelowej, przedstawił/wykorzystał jedynie badania w populacji szerszej.</p> <p>Dane dotyczące skuteczności BSC (hydroksymocznik) i alloSCT zostały zaczerpnięte odpowiednio z populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym CML w CP, nie leczonych wcześniej, Ph i/lub BCR/ABL pozytywnych, oraz z populacji dorosłych pacjentów z CML (we wszystkich fazach) lub ostrą białaczką limfoblastyczną – Ph+ ALL, z opornością na terapię TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib, i/lub bozutynib).</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	<p>W analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy, natomiast wiek pacjentów rozpoczynających leczenie wynosi 60, 60 i 53 lata odpowiednio w modelu CP, AP i BP.</p> <p><u>Model CP</u> Techniczny horyzont modelu wynosi 228 cykli 3 miesięcznych (61,08 lat) u pacjentów stosujących ponatynib/BSC, oraz 272 cykli 3 miesięcznych (68 lat) u pacjentów stosujących alloSCT, po tym okresie 100% pacjentów przechodzi do stanu „zgon”.</p> <p>Techniczny horyzont modelu wynosi 90 cykli 3 miesięcznych (22,5 lat) u pacjentów stosujących ponatynib/BSC, po tym okresie 99,9% pacjentów przechodzi do stanu „zgon”.</p> <p>Dane dla BSC/ponatynib pochodzą z zakładki „AP_BP (comp A)” i „AP_BP (comp B)”.</p> <p><u>Model AP</u> Techniczny horyzont modelu wynosi 174 cykli 3 miesięcznych (43,5 lat) u pacjentów stosujących ponatynib oraz 92 cykli 3 miesięcznych (23 lat) u pacjentów stosujących BSC, po tym okresie 99,9% pacjentów przechodzi do stanu „zgon”.</p> <p><u>Model BP</u> Techniczny horyzont modelu wynosi 154 cykli 3 miesięcznych (31,5 lat) u pacjentów stosujących ponatynib oraz 76 cykli 3 miesięcznych (12 lat) u pacjentów stosujących BSC, po tym okresie 99,9% pacjentów przechodzi do stanu „zgon”.</p> <p>W modelu ekonomicznym dla ponatynibu stosowanym u pacjentów z CML ocenianym przez SMC (SMC 2015), AWMSG (AWMSG 2014) oraz pCORD (pCORD 2015) przyjęto dożywni horyzont czasowy.</p> <p>W swojej ocenie pCORD, przedstawiło ponowne obliczenia z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy przyjmując horyzont zamiast dożywni wynoszący 20 i 10 lat odpowiednio dla modelu CP-CML i AP/BP-CML.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W ocenianej analizie ekonomicznej wnioskodawca uwzględnił 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 niezłaniarczym lub chłoniakiem Hodgkina.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

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.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (w tym PFS dla pacjentów w CP) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.

- W celu określenia czasu do progresji choroby zależnego od typu uzyskanej odpowiedzi wykorzystano dane dotyczące drugiej linii leczenia, ze względu na brak alternatywnych danych.
- Efektywność BSC w CP określono na podstawie badań dotyczących pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii terapii. Odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych będzie niższa, zatem zastosowane podejście jest konserwatywne.
- Dla przeżycia całkowitego po alloSCT wybrano krzywe, które nie były krzywymi najlepiej dopasowanymi biorąc pod uwagę jako kryterium metodę najmniejszych kwadratów. Wybór krzywych najlepiej dopasowanych wiązałby się z nierealistycznym modelowaniem poprzez zawyżenie przeżycia po alloSCT.
- Czas wolny od progresji i przeżycie całkowite u pacjentów leczonych BSC w AP i BP zostały określone na podstawie danych z badań dotyczących pacjentów w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu terapii imatynibem). Parametry dotyczące PFS i OS u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych będą prawdopodobnie wskazywały na krótsze przeżycie i krótsze przeżycie wolne od progresji choroby, zatem zastosowane podejście jest konserwatywne.
- Ze względu na brak danych nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku terapii BSC. Takie postępowanie stanowi podejście konserwatywne.
- Koszty monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia 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.
- Użyteczność dla pacjentów w pierwszym cyklu po alloSCT określono na podstawie badania dla pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem niezziarnicznym lub chłoniakiem Hodgkina. Nie odnaleziono danych dla alloSCT u pacjentów z CML, można jednak przypuszczać, że jakość życia po przeszczepie jest jednakowa niezależnie od choroby będącej przyczyną przeszczepu.
- Użyteczność po nawrocie po alloSCT określono jako średnią ważoną z użyteczności dla CP, AP i BP. Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia pacjentów po nawrocie po alloSCT, można jednak założyć, że będzie ona zależna od fazy CML zdiagnozowanej po nawrocie i skuteczności terapii stosowanej po nawrocie. Stąd oszacowanie średniej ważonej odsetkami pacjentów w poszczególnych fazach po nawrocie (określonymi na podstawie odnalezionych badań) z uwzględnieniem uzyskania odpowiedzi wydaje się być najbardziej wiarygodnym podejściem”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem ocenianej analizy ekonomicznej wskazanym przez wnioskodawcę było przedstawienie i omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Iclusig (ponatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myeloid leukemia, CML), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

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

W opinii analityków Agencji modele CP i AP/BP-CML dobrze odwzorowują progresywny przebieg choroby oraz są częściowo dostosowane do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest nie uwzględnienie wszystkich możliwych opcji terapeutycznych dla populacji docelowej. Nie zaimplementowano możliwości uzyskania odpowiedzi i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem.

Dodatkowo modele ekonomiczne wnioskodawcy nie uwzględniły jednego z kryteriów wyłączenia z programu lekowego „brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: brak remisji cytogenetycznej minimalnej”, uwzględniono jedynie po jednym z kryteriów wyłączenia z programu lekowego „brak częściowej remisji

cytogenetycznej po 6 miesiącach” oraz „brak remisji hematologicznej” odpowiednio w modelu CP-CML i modelach AP/BP-CML.

W modelach (AP/BP-CML) ocenianych przez AWMSG (2014) podzielono populację docelową leczoną ponatynibem na pacjentów kwalifikujących i nie kwalifikujących się do alloSCT i tym samym przeprowadzono porównanie ponatynibu z SCT. Ponadto u pacjentów w stanie „alloSCT po uzyskaniu remisji” uwzględniono możliwość wystąpienia nawrotu choroby. Natomiast model opisujący fazę CP-CML wydaje się mieć strukturę identyczną do modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Ze względu na przedstawienie zbyt małej ilości informacji/danych nie można było odnieść się do struktury modelu ocenianego przez SMC (SMC 2015) oraz Canadian Oncology Drug Review (pCODR 2015).

Podstawowym modelowanym efektem klinicznym jest prawdopodobieństwo progresji pacjentów w fazie przewlekłej („CP”) do fazy akceleracji („AP”), prawdopodobieństwo progresji powiązane z odpowiedzią cytogenetyczną jaką uzyskał pacjent w wyniku leczenia ponatynibem/ BSC oraz przeżycie całkowite w stanie „AP/BP” po leczeniu ponatynibem u pacjentów którzy uzyskali lub nie uzyskali MAHR.

Dodatkowymi modelowanymi efektami są prawdopodobieństwo przeżycia i nawrotu choroby u pacjentów poddanych alloSCT, czas do progresji ze stanu „AP” do „BP” oraz przeżycie całkowite w stanie „AP/BP”.

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 badań – PACE (ponatynib), Dalziel 2004 (hydroksymocznik) oraz Radich 2010, Jabbour 2011, Craddock 2000 (alloSCT). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano porównanie ponatynibu z hydroksymocznikiem oraz alloSCT, pomimo że dla takich porównań 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 przewlekłej białaczki szpikowej (ICd-10 C92.1) ponatynibem” możliwość wykonania przeszczepu alloSCT jest jednym z celów leczenia.

Model CP-CML

Podstawowe parametry skuteczności klinicznej dla pacjentów leczonych ponatynibem zostały ustalone na podstawie indywidualnych danych pacjentów stosujących ponatynib pochodzących z badania PACE oraz na podstawie danych z badania BMS-034. Badanie BMS-034 oceniające skuteczność dazatynibu w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją imatynibu, stanowiło w modelu źródło danych dla zależności pomiędzy typem uzyskanej odpowiedzi a progresją ze stanu CP do AP.

Skuteczność kliniczną hydroksymocznika oraz przeżycie całkowite i ryzyko nawrotu po zabiegu alloSCT ustalono odpowiednio na podstawie danych z publikacji Dalziel 2004 oraz Jabbour 2011 i Craddock 2000. Dane z publikacji Dalziel 2004 i Craddock 2000 nie dotyczyły populacji docelowej tzn. pacjentów z CP-CML Ph+ po niepowodzeniu terapii innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, natomiast dane z publikacji Jabbour 2011 najlepiej odzwierciedlały populację docelową.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (CP-CML) jest powiązanie odpowiedzi cytogenetycznej na leczenie z ryzykiem progresji ze stanu „CP” do „AP”.

Model AP/BP-CML

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 pełno-tekstowej formie publikacji ani w formie abstraktu konferencyjnego.

Przeżycie całkowite pacjentów po zabiegu alloSCT ustalono na podstawie danych z publikacji Radich 2010. Publikacja Radich 2010 zawiera długoterminowe dane dotyczące przeżycia pacjentów z CML po przeszczepie otrzymanym w ośrodku Fred Hutchinson Cancer Research Center w latach 1995–2010.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (AP/BP-CML) 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.

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. Koszty związane z podaniem chemioterapii (monitorowanie, hospitalizacja związana z podaniem chemii i transfuzją) wydają się przeszacowane. Aczkolwiek brak źródeł alternatywnych uniemożliwia weryfikację przyjętych założeń/wyników.

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

Analizując dane otrzymane z NFZ dn. 27.06.2016 znak: DGL.036.55.2016 (W.17093.PD) dotyczące pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową należy stwierdzić że:

- nie jest uzasadnione szacowanie kosztów monitorowania leczenia ponatynibem tylko i wyłącznie w oparciu o świadczenie: „diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej”, zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ pacjenci w trakcie leczenia nilotynibem/ 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 nilotynibem/ dazatynibem w ramach programu lekowego, mieli rozliczane świadczenia związane z przetoczeniem krwi;

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 42 przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyników analiz ekonomicznych ocenianych przez AWMSG, SMC, pCODR i AOTMiT.

Tabela 42. 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****	Trzy oddzielne modele dla populacji pacjentów z CML-CP, AP i BP Model CML-CP Ponatinib vs alloSCT; BSC^ Model CML-AP Ponatinib vs BSC^; Model CML-BP Ponatinib vs BSC^;	Dorośli pacjenci CML-CP, AP i BP, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego***	dożywotni	Patrz Rozdział „5.2.1. Wyniki analizy podstawowej”																																													
SMC 2015	Trzy oddzielne modele dla populacji pacjentów z CML-CP, AP i BP Model CMP-CP Ponatinib vs dasatinib; bosutinib; hydroksymocznik; interferon alfa i SCT; Model CML-AP, BP dla pacjentów kwalifikujących się do Ponatinib + SCT vs SCT; bosutinib + SCT Model CML-AP, BP dla pacjentów niekwalifikujących się do SCT Ponatinib vs bosutinib, BSC (hydroksymocznik)	Dorośli pacjenci CML-CP, AP i BP**	dożywotni	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CML-CP</th> </tr> <tr> <th></th> <th>vs AlloSCT</th> <th>vs BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>2,54</td> <td>5,32</td> </tr> <tr> <td>Ink. koszty</td> <td>9 754</td> <td>79 097</td> </tr> <tr> <td>ICUR (£/QALY)</td> <td>3 837</td> <td>14 860</td> </tr> <tr> <th colspan="3">CML-AP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT</th> </tr> <tr> <th></th> <th>vs *AlloSCT</th> <th>vs**BSC</th> </tr> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>2,6</td> <td>2,6</td> </tr> <tr> <td>Ink. koszty</td> <td>-13 061</td> <td>41 727</td> </tr> <tr> <td>ICUR (£/QALY)</td> <td>zdominowany</td> <td>16 029</td> </tr> <tr> <th colspan="3">CML-BP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT</th> </tr> <tr> <th></th> <th>vs *AlloSCT</th> <th>vs**BSC</th> </tr> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>0,29</td> <td>0,11</td> </tr> <tr> <td>Ink. koszty</td> <td>-67 135</td> <td>13 191</td> </tr> <tr> <td>ICUR (£/QALY)</td> <td>zdominowany</td> <td>115 835</td> </tr> </tbody> </table>	CML-CP				vs AlloSCT	vs BSC	Ink. QALY	2,54	5,32	Ink. koszty	9 754	79 097	ICUR (£/QALY)	3 837	14 860	CML-AP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT				vs *AlloSCT	vs**BSC	Ink. QALY	2,6	2,6	Ink. koszty	-13 061	41 727	ICUR (£/QALY)	zdominowany	16 029	CML-BP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT				vs *AlloSCT	vs**BSC	Ink. QALY	0,29	0,11	Ink. koszty	-67 135	13 191	ICUR (£/QALY)	zdominowany	115 835
CML-CP																																																	
	vs AlloSCT	vs BSC																																															
Ink. QALY	2,54	5,32																																															
Ink. koszty	9 754	79 097																																															
ICUR (£/QALY)	3 837	14 860																																															
CML-AP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT																																																	
	vs *AlloSCT	vs**BSC																																															
Ink. QALY	2,6	2,6																																															
Ink. koszty	-13 061	41 727																																															
ICUR (£/QALY)	zdominowany	16 029																																															
CML-BP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT																																																	
	vs *AlloSCT	vs**BSC																																															
Ink. QALY	0,29	0,11																																															
Ink. koszty	-67 135	13 191																																															
ICUR (£/QALY)	zdominowany	115 835																																															
AWMSG 2014			Dożywotni (40-letni)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CML-CP</th> </tr> <tr> <th></th> <th>vs AlloSCT</th> <th>vs BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>2,54</td> <td>5,32</td> </tr> <tr> <td>Ink. koszty</td> <td>11 565</td> <td>78 126</td> </tr> <tr> <td>ICUR (£/QALY)</td> <td>4 549</td> <td>14 678</td> </tr> <tr> <th colspan="3">CML-AP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT</th> </tr> <tr> <th></th> <th>vs *AlloSCT</th> <th>vs**BSC</th> </tr> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>2,41</td> <td>2,64</td> </tr> <tr> <td>Ink. Koszty</td> <td>-57 920</td> <td>42 213</td> </tr> <tr> <td>ICER (£/QALY)</td> <td>zdominowany</td> <td>16 215</td> </tr> <tr> <th colspan="3">CML-BP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT</th> </tr> <tr> <th></th> <th>vs *AlloSCT</th> <th>vs**BSC</th> </tr> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>-0,04</td> <td>0,11</td> </tr> <tr> <td>Ink. koszty</td> <td>- 108 164</td> <td>13 591</td> </tr> </tbody> </table>	CML-CP				vs AlloSCT	vs BSC	Ink. QALY	2,54	5,32	Ink. koszty	11 565	78 126	ICUR (£/QALY)	4 549	14 678	CML-AP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT				vs *AlloSCT	vs**BSC	Ink. QALY	2,41	2,64	Ink. Koszty	-57 920	42 213	ICER (£/QALY)	zdominowany	16 215	CML-BP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT				vs *AlloSCT	vs**BSC	Ink. QALY	-0,04	0,11	Ink. koszty	- 108 164	13 591			
CML-CP																																																	
	vs AlloSCT	vs BSC																																															
Ink. QALY	2,54	5,32																																															
Ink. koszty	11 565	78 126																																															
ICUR (£/QALY)	4 549	14 678																																															
CML-AP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT																																																	
	vs *AlloSCT	vs**BSC																																															
Ink. QALY	2,41	2,64																																															
Ink. Koszty	-57 920	42 213																																															
ICER (£/QALY)	zdominowany	16 215																																															
CML-BP – *kwalifikujący się do SCT **niekwalifikujący się do SCT																																																	
	vs *AlloSCT	vs**BSC																																															
Ink. QALY	-0,04	0,11																																															
Ink. koszty	- 108 164	13 591																																															

				ICUR (£/QALY)																		
				-		119 344																
pCODR 2015	<p><u>Model CML-CP</u> Ponatyn b vs dasatynib; nilotynib; hydroksymoczn k; interferon alfa i SCT <u>Model CML-AP</u> Ponatynib vs SCT; hydroksymocznik <u>Model CML-BP</u> Ponatynib vs SCT; hydroksymocznik (BSC)</p>	<p>Dorośli pacjenci CML-CP, AP i BP po niepowodzeniu leczenia innymi TKI</p>	Dożywotni	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CP-CML vs AlloSCT</th> <th>AP-CML vs BSC^</th> <th>BP-CML vs BSC^</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ink. QALY</td> <td>2,86</td> <td>2,81</td> <td>1,64</td> </tr> <tr> <td>Ink. koszty</td> <td>185 047</td> <td>39 455</td> <td>102 924</td> </tr> <tr> <td>ICUR (\$/QALY)</td> <td>64 659</td> <td>110 683</td> <td>62 870</td> </tr> </tbody> </table>				CP-CML vs AlloSCT	AP-CML vs BSC^	BP-CML vs BSC^	Ink. QALY	2,86	2,81	1,64	Ink. koszty	185 047	39 455	102 924	ICUR (\$/QALY)	64 659	110 683	62 870
					CP-CML vs AlloSCT	AP-CML vs BSC^	BP-CML vs BSC^															
Ink. QALY	2,86	2,81	1,64																			
Ink. koszty	185 047	39 455	102 924																			
ICUR (\$/QALY)	64 659	110 683	62 870																			

zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”; Z dokumentu SMC, AWMSC i pCODR wybrano i przedstawiono wyniki tylko dla komparatorów wybranych w analizie ekonomicznej ocenianej przez AOTMiT; *Analiza ekonomiczna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, ██, HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2016;^ - hydroksymocznik; ^^ Dorośli pacjenci z 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.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne modyfikując dwa parametry modelu wnioskodawcy - horyzont analizy i odsetek odpowiedzi na leczenie ponatynibem. W obliczeniach własnych przyjęto horyzont równy górnej granicy 95% CI dla mediany okresu obserwacji w badaniu PACE oraz wartości przyjętej w obliczeniach własnych przeprowadzonych przez pCODR (patrz uwagi do horyzontu analizy zamieszczone w Rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”).

Tabela 43. Obliczenia własne Agencji dla modelu CP-CML, Wyniki z perspektywy NFZ i MZ, bez RSS

	Wariant podstawowy – horyzont dożywotni		Wariant alternatywny – 20-letni horyzont		Wariant alternatywny – 24* miesięczny horyzont	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	5,72	837 728 ■■■■■■**	5,12	826 133 ■■■■■■**	1,24	311 885 ■■■■■■**
	1,55	100 615		1,55		100 243
SCT	4,05	409 695	3,86	401 336	0,96	275 707

* W badaniu PACE mediana okresu obserwacji wynosiła 15 mc (95%CI: 0,1-25), ze względu na możliwość ustawienia w modelu długości horyzontu analizy jako wielokrotności liczby 3, zamiast 25 miesięcznego horyzontu analizy przyjęto w obliczeniach własnych 24 miesięczny.** Koszt zastosowania ponatynibu.

Tabela 44. Obliczenia własne Agencji dla modelu AP-CML, Wyniki z perspektywy NFZ i MZ, bez RSS

	Wariant podstawowy – horyzont dożywotni		Wariant alternatywny – 10-letni horyzont		Wariant alternatywny – 24* miesięczny horyzont	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	3,44	330 470 ■■■■■■**	2,60	321 934 ■■■■■■**	0,69	273 503 ■■■■■■**
	0,40	107 880		0,39		104 989

* W badaniu PACE mediana okresu obserwacji wynosiła 16 mc (95%CI: 3,6-25), ze względu na możliwość ustawienia w modelu długości horyzontu analizy jako wielokrotności liczby 3, zamiast 25 miesięcznego horyzontu analizy przyjęto w obliczeniach własnych 24 miesięczny.** Koszt zastosowania ponatynibu.

Tabela 45. Obliczenia własne Agencji dla modelu BP-CML, Wyniki z perspektywy NFZ i MZ, bez RSS

	Wariant podstawowy – horyzont dożywotni		Wariant alternatywny – 10-letni horyzont		Wariant alternatywny – 21* miesięczny horyzont	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	1,30	232 997 ■■■■■■**	1,10	232 547 ■■■■■■**	0,40	223 327 ■■■■■■**
	0,19	113 586		0,19		111 895

* W badaniu PACE mediana okresu obserwacji wynosiła 6 mc (95%CI: 0,1-21);** Koszt zastosowania ponatynibu.

Tabela 46. Obliczenia własne Agencji dla modelu CP-CML, wyniki z perspektywy NFZ i MZ, bez RSS.

	Wariant podstawowy – horyzont dożywotni		Wariant alternatywny – dolna granica 95%CI dla odpowiedzi na leczenie ponatynibem		Wariant alternatywny – górna granica 95%CI dla odpowiedzi na leczenie ponatynibem	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	5,72	837 728 ■■■■■■**	5,03	738 716 ■■■■■■**	6,33	931 823 ■■■■■■**
	1,55	100 615		1,55		100 615

SCT	4,05	409 695	4,05	409 695	4,05	409 695
------------	------	---------	------	---------	------	---------

** Koszt zastosowania ponatynibu. Odsetek odpowiedzi wraz z 95% CI został przedstawiony w rozdziale „4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ponatynibu”. 95% CI dla odsetka odpowiedzi został obliczony w oparciu o Newcombe, Robert G. "Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods," Statistics in Medicine, 17, 857-872 (1998);

Tabela 47. Obliczenia własne Agencji dla modelu AP-CML, wyniki z perspektywy NFZ i MZ, bez RSS.

	Wariant podstawowy – horyzont dożywni		Wariant alternatywny – dolna granica 95%CI dla odpowiedzi na leczenie ponatynibem		Wariant alternatywny – górna granica 95%CI dla odpowiedzi na leczenie ponatynibem	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	3,44	330 470	2,96	326 036	3,92	334 904
		***				***
Chemioterapia	0,40	107 880	0,40	107 880	0,40	107 880

** Koszt zastosowania ponatynibu. Odsetek odpowiedzi wraz z 95% CI został przedstawiony w rozdziale „4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ponatynibu”. 95% CI dla odsetka odpowiedzi został obliczony w oparciu o Newcombe, Robert G. "Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods," Statistics in Medicine, 17, 857-872 (1998);

Tabela 48. Obliczenia własne Agencji dla modelu BP-CML, wyniki z perspektywy NFZ i MZ, bez RSS.

	Wariant podstawowy – horyzont dożywni		Wariant alternatywny – dolna granica 95%CI dla odpowiedzi na leczenie ponatynibem		Wariant alternatywny – górna granica 95%CI dla odpowiedzi na leczenie ponatynibem	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
Ponatynib	1,30	232 997	0,88	213 416	1,78	256 138
		***				***
Chemioterapia	0,19	113 586	0,19	113 586	0,19	113 586

** Koszt zastosowania ponatynibu. Odsetek odpowiedzi wraz z 95% CI został przedstawiony w rozdziale „4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ponatynibu”. 95% CI dla odsetka odpowiedzi został obliczony w oparciu o Newcombe, Robert G. "Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods," Statistics in Medicine, 17, 857-872 (1998);

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności między innymi na podstawie wyników odnalezionych w przeglądzie systematycznym badań – PACE (ponatynib), Dalziel 2004 (hydroksymocznik) oraz Radich 2010, Jabbour 2011, Craddock 2000 (alloSCT). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano porównanie ponatynibu z hydroksymocznikiem oraz alloSCT, pomimo że dla takich porównań nie odnaleziono opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

W opinii analityków Agencji modele CP i AP/BP-CML dobrze odwzorowują progresywny przebieg choroby oraz są częściowo dostosowane do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest nie uwzględnienie wszystkich możliwych opcji terapeutycznych dla populacji docelowej. Nie zaimplementowano możliwości uzyskania odpowiedzi i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (AP/BP-CML) jest kwalifikowanie do alloSCT wszystkich pacjentów uzyskujących MaHR po 3 miesiącach leczenia ponatynibem. Ponadto pacjenci po leczeniu BSC (hydroksymocznik) nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (CP-CML) jest powiązanie odpowiedzi cytogenetycznej na leczenie z ryzykiem progresji z stanu „CP” do „AP”.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC (hydroksymocznik) i alloSCT jest droższe i skuteczniejsze. Dla pacjentów w fazie przewlekłej oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 146 478 () ZŁ/QALY odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS, dla hydroksymocznika wyniósł 64 802 ZŁ/QALY oraz dla alloSCT 101 061 ZŁ/QALY. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do SCT i hydroksymocznikiem jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 23% i 34% bez uwzględnienia RSS oraz () w przypadku jego uwzględnienia.

Dla pacjentów w fazie akceleracji oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 96 129 (87 459) ZŁ/QALY odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS oraz dla hydroksymocznika wyniósł 273 015 ZŁ/QALY. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 83% bez uwzględnienia RSS oraz () w przypadku jego uwzględnienia. Natomiast dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 179 759 () ZŁ/QALY odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS oraz dla hydroksymocznika wyniósł 55 428 ZŁ/QALY. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 54% bez uwzględnienia RSS oraz () w przypadku jego uwzględnienia.

Założenie maksymalnego okresu leczenia ponatynibem do 3 miesięcy w modelu wnioskodawcy (AP/BP-CML) 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.

W związku z niepełnymi danymi nt. maksymalnej długości leczenia (badanie PACE w toku) oraz w celu zwiększenia kontroli nad kosztami terapii ponatynibem w fazie przewlekłej należałoby powiązać RSS z medianą czasu leczenia uzyskaną u pacjentów z CP-CML w badaniu PACE.

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 pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponatynibu (Iclusig®) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.”

Populacja

Analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z: przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu BCR ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ z komunikatów DGL dotyczących wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2011 roku do lipca 2015 roku oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 11 lekarzy specjalistów z dziedziny hematologii leczących 1452 pacjentów z CML w różnych ośrodkach specjalistycznych. Eksperti umieszczali w ankietach informacje na temat liczby pacjentów, występowania mutacji T315I.

Na podstawie wyników ankiety wyróżniono pacjentów otrzymujących terapię w drugiej bądź trzeciej linii oraz pacjentów z mutacją T315I i pacjentów po niepowodzeniu III TKI. Na tej podstawie otrzymano liczbę pacjentów z populacji docelowej ponatynibu.

W pierwszym podejściu wykorzystano wyłącznie wyniki badania ankietowego, w drugim natomiast dane uzyskane od ekspertów skompilowano z danymi sprzedażowymi NFZ na temat zużycia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI).

Wielkość populacji docelowej została wyznaczona jako średnia wyników obydwu podejść i wynosi 146 (138-153) pacjentów (w pierwszym roku refundacji).

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 przewlekłej białaczki szpikowej nie zostanie zmieniony w przyjętym horyzoncie analizy, tj. wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą leczenie podtrzymujące. Brak refundacji produktu Iclusig.

W scenariuszu nowym założono, że od 1 stycznia 2017 roku w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową spełniających kryteria programu lekowego „Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej (Icd-10 C 92.1) ponatynibem” dostępny będzie ponatynib (preparat Iclusig).

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością genu BCR ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na leczenie innymi TKI lub zastosowanie innego TKI nie jest właściwe z powodów klinicznych.
- Szacowaną liczebność populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ponatynibem oraz pacjentów, u których ponatynib będzie zastosowany, uzyskano na dwa sposoby:
 - Oszacowanie na podstawie opinii ekspertów na temat liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatynibem,
 - Oszacowanie na podstawie danych z ośrodków dotyczących liczby pacjentów zależnie od sposobu leczenia, występowania mutacji T315I, skompilowanych z danymi NFZ.
- W scenariuszu istniejącym założono, że zakres terapii dostępnych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej nie zostanie zmieniony w przyjętym horyzoncie analizy. W scenariuszu nowym założono, że od 1 stycznia 2017 roku w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową spełniających kryteria programu lekowego dostępny będzie ponatynib (preparat Iclusig).
- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania choroby, koszty przeszczepu szpiku i przebiegu leczenia po przeszczepie szpiku. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



- Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia
- Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w Polsce zostaną wprowadzone dwa opakowania preparatu Iclusig: dawka 15 mg w opakowaniu po 60 tabletek i dawka 45 mg w opakowaniu po 30 tabletek. W analizie przyjmuje się, że oba opakowania leku znajdą się we wspólnej grupie limitowej, przy czym podstawą limitu będzie opakowanie zawierające ponatynib w dawce 15 mg.
- W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie ponatynibu w populacji docelowej pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do takiego leczenia wynosić będzie od początku refundacji ok. 70%.
- Przebieg leczenia pacjentów leczonych ponatynibem i tych, u których zastosowano leczenie podtrzymujące został określony na podstawie analizy ekonomicznej.

Tabela 49. Opis scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Liczebność populacji	Podstawowy	146	91	78
	Wariant 1a	153	98	82
	Wariant 1b	138	83	74
Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku	Podstawowy	Brak ograniczenia		
	Wariant 2	Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku do 75		
Aktualne koszty leków	Podstawowy	Zgodne z obwieszczeniem MZ		
	3	Koszty na podstawie wartości refundacji z komunikatu DGL		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Koszty działań niepożądanych	Podstawowy	Uwzględnione		
	4	Nieuwzględnione		
Koszty leczenia u schyłku życia	Podstawowy	Uwzględnione		
	5	Nieuwzględnione		

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 50. Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Scenariusz podstawowy (w nawiasach warianty skrajne)		
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku (I rok)	146 (138-153)		
Roczny wzrost liczby pacjentów	0,0% (0,0%-0,0%)		
Odsetek pacjentów zmieniających terapię na ponatyn b w scenariuszu nowym	2017 51%	2018 69%	2019 69%
Ceny ponatynibu uwzględnione w analizie (koszt 1 mg) [Zł]	15 mg	15 mg	15 mg (z RSS)
Ceny hydroksymocznika uwzględnione w analizie (koszt 1 mg) [Zł]	Cena 0,0014	Cena-DGL 0,0013	
Koszty monitorowania choroby [Zł]	Faza	Koszty w ramach programu lekowego	Koszty poza programem lekowym
	CP-CML	2 808,00 zł	2 012,00
	AP-CML	9 464,00	17 292,00
	BP-CML	106 808,00	124 028,00
	dodatkowy koszt monitorowania kardiologicznego	1 200,00	
Koszt alloSCT [Zł]	NFZ 221 710,00	NFZ+P 221 710,00	
Średni koszt opieki paliatywnej pacjenta [Zł]	2 920,92		

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (ocenianych w analizie),
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty alloSCT oraz koszty monitorowania po przeszczepie,
- 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 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	146	91	78
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	146 (138-153)	91 (83-98)	78 (74-82)

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Ponatynib	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hydroksymocznik	0,08	0,14	0,15	0,08	0,14	0,15
Monitorowanie choroby	1,02	3,00	4,92	1,02	3,00	4,92
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	0,10	0,15	0,02	0,10	0,15
Koszty sumaryczne	1,12	3,24	5,22	1,12	3,24	5,22
Scenariusz nowy						
Ponatynib						
Hydroksymocznik						
Monitorowanie choroby						
Działania niepożądane						
Wydatki związane z alloSCT						
Leczenie u schyłku życia						
Koszty sumaryczne	13,05	22,17	27,82			
Koszty inkrementalne						
Ponatynib						
Hydroksymocznik						
Monitorowanie choroby						
Działania niepożądane						
Wydatki związane z alloSCT						
Leczenie u schyłku życia						
Koszty sumaryczne	11,93	18,94	22,60			

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:

- 11,93 mln zł () zł z RSS) w I roku;
- 18,94 mln zł () zł z RSS) w II roku
- 22,60 mln zł () zł z RSS) w III 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 inkrementalnych z obu perspektyw jest znikoma dla całej populacji i jest niewidoczna przy przyjętej precyzji prezentowania wyników – tj. przedstawienia ich z dokładnością do 10 tys. zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. 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	<p>Liczebność populacji docelowej dla ponatynibu wyznaczano na podstawie ankiet uzyskanych od 11 ekspertów dot. liczby pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> z mutacją T315I po niepowodzeniu TKI oraz pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w badanych ośrodkach, obecnie leczonych w II i III linii TKI w badanych ośrodkach; <p>oraz danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za lata 2011-2015 dot. wartości refundacji poszczególnych TKI):</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów obecnie leczonych w II i III linii TKI w Polsce. <p>Na podstawie powyższych danych (wyniki ankiety + dane sprzedażowe NFZ) otrzymano liczbę pacjentów z populacji docelowej ponatyn bu.</p> <p>Opis na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej należy uznać za wystarczający.</p> <p>Jednocześnie należy zaznaczyć dość niejasny opis odnośnie zmiany liczebności populacji docelowej pacjentów w kolejnych latach analizy.</p> <p>Patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	<p>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.</p>
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	<p>W analizie przyjęto, że rozpowszechnienie ponatynibu w populacji docelowej pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do takiego leczenia wynosić będzie od początku refundacji 70%.</p> <p>W scenariuszu istniejącym założono, że zakres terapii dostępnych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej nie zostanie zmieniony w przyjętym horyzoncie analizy. W scenariuszu nowym założono, że od 1 stycznia 2017 roku w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową spełniających kryteria programu lekowego dostępny będzie ponatyn b (preparat Iclusig).</p> <p>Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.</p>
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p>Wnioskodawca założył spadek populacji docelowej leczonej ponatynibem w latach 2017-2019 ze 146 do 78 pacjentów.</p> <p>Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa” w latach 2012 – 2016 systematycznie wzrasta. W roku 2015 odnotowano 3 805 przypadków tej choroby, natomiast w 2016 roku (dane obejmują 3 miesiące, tj. styczeń – marzec) 3 026. Wskazuje to na dalszy wzrost liczby pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, w tym pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) w kolejnych latach.</p> <p>Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.</p>
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).
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.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	<p>Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładającą zmienność następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczebność populacji docelowej, ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie ponatynibem w pierwszym roku analizy, koszty leków na podstawie danych z komun. katy DGL, uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych, uwzględnienie kosztów u schyłku życia <p>Jednocześnie zidentyfikowano błąd w modelu wnioskodawcy (BIA_CML_ponatynib_20151203), polegający na błędnym przypisaniu parametru „Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku do 75” do scenariusza podstawowego. Biorąc pod uwagę opis założeń BIA wnioskodawcy (wersja papierowa i elektroniczna: BIA_CML_Ponatyn b_v_2_0_20151210_minimalne wymagania) wariant podstawowy nie zawiera ograniczenia pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku, natomiast wariant 2 analizy wrażliwości zawiera parametr „Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku do 75”.</p>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej dla ponatynibu wyznaczano na podstawie ankiet uzyskanych od 11 ekspertów dot. liczby pacjentów: z mutacją T315I po niepowodzeniu TKI i pacjenci po niepowodzeniu 3 TKI w badanych ośrodkach; obecnie leczonych w II i III linii TKI w badanych ośrodkach; oraz danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za lata 2011-2015 dot. wartości refundacji poszczególnych TKI), tj.: liczba pacjentów obecnie leczonych w II i III linii TKI w Polsce. Na podstawie otrzymanych danych (wyniki ankiety + dane sprzedażowe NFZ) otrzymano liczbę pacjentów z populacji docelowej ponatynibu.

Na podstawie wyników ankiety wyróżniono pacjentów otrzymujących terapię w drugiej bądź trzeciej linii oraz pacjentów z mutacją T315I i pacjentów po niepowodzeniu III TKI. Na tej podstawie otrzymano liczbę pacjentów z populacji docelowej ponatynibu.

Zgodnie z badaniem PACE (Cortes 2013) populację docelową stanowią pacjenci m.in. po niepowodzeniu ≥ 2 TKI lub ≥ 3 TKI.

Wnioskodawca założył, że liczebność populacji docelowej w latach 2018-2019 jest niższa niż w roku 2017. Ponadto według wnioskodawcy populacja docelowa w latach 2018-2019 składa się wyłącznie z pacjentów rozpoczynających terapię BSC w horyzoncie 2018-2019 (za wyjątkiem części pacjentów z przesunięciem z roku 2017 do roku 2018, ze względu na stopniowe wdrażanie programu lekowego). Według wnioskodawcy spadek liczby pacjentów w 2 i 3 roku analizy wynika „z faktu, że w sytuacji ogólnej pacjenci uprzednio przeleczeni BSC nie są populacją docelową dla ponatynibu. Wybór u konkretnego pacjenta terapii BSC w roku 2017 pomimo dostępności ponatynibu (o ile nie byłby uwarunkowany prawdopodobnym i uwzględnionym w analizie ograniczeniem dostępności terapii wynikającym z etapu początkowego wdrażania programu lekowego lecz przeciwwskazaniami do ponatynibu lub złym stanem ogólnym) wydaje się jednoznacznie implikować niezasadność użycia ponatynibu u tego pacjenta również w latach 2018-2019”.

Według Agencji powyższe założenia tj.

- „populacja docelowa w latach 2018-2019 składa się wyłącznie z pacjentów rozpoczynających terapię BSC w horyzoncie 2018-2019 (...)” oraz
- „pacjenci uprzednio przeleczeni BSC nie są populacją docelową dla ponatynibu”

w konsekwencji wpływające na spadek populacji docelowej pacjentów w kolejnych latach analizy, nie są wiarygodne, tj. brak danych źródłowych, potwierdzających niniejsze założenia. Niniejsze tezy stanowią wyłącznie założenie wnioskodawcy.

Ponadto według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa” w latach 2012 – 2016 systematycznie wzrasta. W roku 2015 odnotowano 3 805 przypadków tej choroby, natomiast w 2016 roku (dane obejmują 3 miesiące, tj. styczeń – marzec) 3 026. Wskazuje to na dalszy wzrost liczby pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, w tym pacjentów w fazie przewlekłej (CP), akceleracji (AP) lub fazie kryzy blastycznej (BP) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) w kolejnych latach.

W analizie przyjęto stały poziom rozpowszechnienia ponatynibu wśród pacjentów z populacji docelowej potencjalnie kwalifikujących się do takiego leczenia, który wynosić będzie od początku refundacji ok. 70%.

Odnalezione wytyczne nie precyzują schematu postępowania dla 4 linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem w I linii leczenia oraz dazatynibem/ nilotynibem w 2 i 3 linii leczenia. Większość rekomendacji odnosi się do schematów postępowania po niepowodzeniu co najwyżej 2 linii leczenia CML w fazie przewlekłej (imatynibu i innego TKI). Tym samym wydaje się, że przyjęte przez wnioskodawcę założenie należy uznać za wariant maksymalny.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych oszacowania wnioskodawcy. Inkrementalne wydatki płatnika. Przedstawiono wyniki nieuwzględniające RSS [mIn ZŁ]

Wariant	Wartość w kolejnych latach		
	2017	2018	2019
Analiza Podstawowa	11,93	18,94	22,60
1a	11,93	19,70	23,62
1b	11,93	18,06	21,51
2	16,00	20,02	23,36
3	11,93	18,94	22,61
4	11,76	18,79	22,47
5	11,93	18,97	22,65

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych oszacowania wnioskodawcy. Inkrementalne wydatki płatnika. Przedstawiono wyniki uwzględniające RSS [mln ZŁ]

Wariant	Wartość w kolejnych latach		
	2017	2018	2019
Analiza Podstawowa			
1a			
1b			
2			
3			
4			
5			

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej w przypadku uwzględnienia RSS jak i w przypadku braku uwzględnienia RSS, mają: ograniczenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku analizy oraz przyjęta w obliczeniach liczebność populacji docelowej.

Maksymalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 2 analizy wrażliwości, wyniosły one w przypadku uwzględnienia RSS: [] zł w 2017 roku, [] zł w 2018 roku i [] zł w 2019 roku, przy czym wydatki inkrementalne na ponatynib wyniosły odpowiednio: [] zł, [] zł i [] zł.

Minimalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 1b analizy wrażliwości, wyniosły one w przypadku uwzględnienia RSS: [] zł w 2017 roku, [] zł w 2018 roku i [] w 2019 roku, przy czym wydatki inkrementalne na ponatynib wyniosły odpowiednio: [] zł, [] zł i [] zł.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywne założenie dot. liczebności populacji docelowej w 3-letnim horyzoncie analizy. Mianowicie założono stałą liczbę pacjentów otrzymujących ponatynib w latach 2017-2019, tj. 146 osób. Niniejsze założenie wynika z ograniczeń do analizy wnioskodawcy, opisanych przez analityków AOTMIT w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” i 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”.

Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia i prognozowanie liczebności pacjentów na lata 2017-2019 wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez wnioskodawcę.

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

Tabela 56. Alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ

2017	2018	2019
146	146	146

Tabela 57. Wyniki obliczeń własnych Agencji [mln ZŁ]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Wydatki inkrementalne		
I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty		
11,93 ([])	24,96 ([])	34,58 ([])
Koszt ICLUSIG (ponatynib)		
11,23 ([])	24,35 ([])	34,77 ([])

Wyniki obliczeń własnych Agencji 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:

- 11,93 mln Zł ([redacted] mln Zł z RSS) w I roku;
- 24,96 mln Zł ([redacted] mln Zł z RSS) w II roku
- 34,58 mln Zł ([redacted] mln Zł z RSS) w III roku.

6.4. Komentarz Agencji

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:

- 11,93 mln Zł ([redacted] Zł z RSS) w I roku;
- 18,94 mln Zł ([redacted] Zł z RSS) w II roku
- 22,60 mln Zł ([redacted] Zł z RSS) w III 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 inkrementalnych z obu perspektyw jest znikoma dla całej populacji i jest niewidoczna przy przyjętej precyzji prezentowania wyników – tj. przedstawienia ich z dokładnością do 10 tys. zł.

Wyniki obliczeń własnych Agencji 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:

- 11,93 mln Zł ([redacted] Zł z RSS) w I roku;
- 24,96 mln Zł ([redacted] Zł z RSS) w II roku
- 34,58 mln Zł ([redacted] Zł z RSS) w III roku.

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 (ponatynibu) w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1).

Całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego ogółem (refundacja leków, monitorowanie choroby i terapia działań niepożądanych) określono na 11,93 mln zł w 2017 roku, 18,94 mln zł w 2018 roku i 22,60 mln zł w 2019 roku, co w horyzoncie 3 lat (2017-2019) łącznie oznacza wzrost o **53,47 mln zł** (wariant bez RSS).

Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją ponatynibu stanowić będzie proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka (RSS) oraz oszczędności wynikające z połączenia następujących grup limitowych:

- 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
- 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy.

W skład powyższych grup limitowych wchodzi następujące leki: finasteryd (inhibitor 5-alfa reduktazy, grupa 77.0) oraz alfuzosyna, doksazosyna i tamsulozyna (blokujące receptory alfa-adrenergiczne, grupa 76.0).

Na podstawie liczby sprzedanych DDD leków z grup limitowych 76.0 i 77.0 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 scenariuszu istniejącym i nowym, zakładającym połączenie wspomnianych grup limitowych.

Prognozowane wartości refundacji w obu scenariuszach oraz oszczędności wynikające z połączenia grup limitowych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Podsumowanie wyników analizy racjonalizacyjnej – analiza wydatków inkrementalnych ogółem

Kategoria wyniku	2017	2018	2019	2017-2019
Wydatki inkrementalne ogółem bez uwzględnienia RSS (wyniki analizy wpływu na budżet dla ponatynibu)	11,93 mln zł	18,94 mln zł	22,60 mln zł	53,47 mln zł
Wydatki inkrementalne ogółem po uwzględnieniu oszczędności związanych z RSS				
Oszczędności związane z połączeniem grup limitowych 76.0 i 77.0	28,89 mln zł	29,82 mln zł	29,82 mln zł	88,20 mln zł

Połączenie grup limitowych: 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne oraz 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy spowoduje oszczędności na refundację leków w wysokości 28,89 mln zł w 2017 roku, 29,82 mln zł w 2018 oraz 29,82 mln zł w 2019 roku. Łączne oszczędności w latach 2017–2019 wyniosą **88,20 mln zł**.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 59. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania PACE

Zapisy programu	Badanie PACE	Uwagi
Kryteria włączenia		
Stan ogólny 0-2 według WHO;	<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 ciążowego 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) pojawienie się objawów nadwrażliwości na ponatynib;</p> <p>2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3) stan sprawności 3-4 według WHO;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak remisji hematologicznej, - brak remisji cytogenetycznej minimalnej (odsetek komórek Ph(+) w szpiku >95%); <p>5) brak częściowej remisji cytogenetycznej (odsetek komórek Ph(+) w szpiku >35%) po 6 miesiącach lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR1);</p> <p>6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p>7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji ABL;</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, 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 a alkoholu w wywiadzie, - niekontrolowana hipertrójglicerydemia (trójglicerydy >450 mg/dL), 	<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>

	<ul style="list-style-type: none">- 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 kamienie piersią,- duży zabieg chirurgiczny w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatynbu,- 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.	
--	--	--

Ponadto program lekowy („leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ICD-10 C92.1 ponatynibem”) zakłada redukcję dawki ponatynibu do osiągnięcia docelowo 15 mg/dobę w przypadku pacjentów z częściową odpowiedzią cytogenetyczną (odsetek komórek Ph(+) w szpiku <35% lub BCR-ABL <10% (...)). Brak informacji w ChPL Iclusig na temat możliwości redukcji dawki w ww. populacji.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania preparatu Iclusig u pacjentów z CML. 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 60. Rekomendacje refundacyjne dla ponatynibu stosowanego w leczeniu CML

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego, opornych lub nietolerujących terapii dazatynibem lub nilotyn bem, dla których kolejne leczenie imatyn bem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz u osób z mutacją T315I.
HAS 2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, opornych lub nietolerujących terapii dazatynibem lub nilotyn bem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz u osób z mutacją T315I.
TLV 2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML (w tym także u osób z mutacją T315I). Brak szczegółowych wskazań dostępnych w języku angielskim.
AWMSG 2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, opornych lub nietolerujących terapii dazatynibem lub nilotyn bem, dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz u osób z mutacją T315I.
PBAC 2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML po niepowodzeniu terapii dazatyn bem lub nilotynibem lub z mutacją T315I po niepowodzeniu leczenia 1. linii imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem.
CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób dorosłych z CML w fazie przewlekłej, akceleracji lub przełomu blastycznego, dla których leczenie innymi TKI jest niewłaściwe (w tym posiadających mutację T315I) lub w przypadku oporności/nietolerancji na wcześniejsze terapie TKI. Finansowanie powinno obejmować pacjentów ze statusem sprawności 0–2 w skali ECOG. Rekomendację wydano pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu i obniżenie ceny, szczególnie biorąc pod uwagę niepewność związaną z efektami zdrowotnymi

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Dania	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Finlandia	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Francja	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Hiszpania	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Holandia	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Luksemburg	100%	zgodnie z CHPL zatw. przez EMA	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	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	nie dotyczy	nie dotyczy	n/d
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	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.

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 otrzymano odpowiedź od 1 eksperta ([REDACTED]), jednakże ze względu na zadeklarowanie konfliktu interesów, opinia nie została dopuszczona do procesu oceny leku Iclusig.

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 przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)” wpłynął do AOTMiT dnia 19.05.2016 r., pismem znak: PLA.4600.163.2016.3.DJ z dnia 19.05.2016, 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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę jest BSC (hydroksymocznik) oraz alloSCT (tylko dla fazy przewlekłej CML). Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównawczych badań klinicznych weryfikujących poprawę w odniesieniu do objawów związanych z daną chorobą, czy wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu ocenianej interwencji.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 7 jednoramiennych badań, z których 2 dotyczyły ponatynibu (Cortes 2012 oraz badanie PACE), a w 5 publikacjach opisano alloSCT. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania oceniającego skuteczność BSC, tj.: hydroksymocznika u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię TKI.

Ze względu na odmienny od zarejestrowanego schemat dawkowania ponatynibu w badaniu I fazy Cortes 2012, główne wnioski odnośnie efektywności klinicznej ponatynibu oparto na wynikach badania PACE.

Badanie PACE to prospektywne, wieloośrodkowe 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 dasatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I. W badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.

Wyniki skuteczności ponatynibu

- **Faza przewlekła CML**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wynosiło 94%. Prawdopodobieństwo PFS po 12 miesiącach terapii wynosiło 80%, natomiast po 2 i 3 latach, prawdopodobieństwo OS wynosiło odpowiednio 86% i 82%, natomiast PFS 67% i 61%.

I-rzędowy punkt końcowy, tj. MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 56% [CI95% 50; 62] pacjentów w populacji ogólnej. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 mies. (zakres: 1,6 – 11,3 tyg.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 91%. W populacji pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MCyR raportowano u 51% pacjentów, natomiast upacjentów z mutacją T315I, MCyR raportowano u 70% pacjentów.

- **Faza akceleracji CML**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycie całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%.

W populacji ogólnej, I-rzędowy punkt końcowy, tj. MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 55% [CI95% 44; 66] pacjentów z CML w fazie akceleracji. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 3 tygodnie (zakres: 2–25 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥ 12 miesięcy wynosiło 48% [CI95% 32; 63], a mediana jej trwania sięgała 12 mies. (zakres: 1-21 mies.). Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR osiągnęło 57% pacjentów, natomiast w grupie pacjentów z mutacją T315I, MaHR osiągnęło 50% pacjentów.

- **Faza kryzy blastycznej CML**

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycie całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%.

W populacji ogólnej, I-rzędowy punkt końcowy, tj. MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 31% [CI95% 20; 44] pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 4,1 tygodnie (zakres: 1,7-16,1 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥ 12 miesięcy wynosiło 42%, a mediana czasu trwania odpowiedzi MaHR wynosiła 5 mies. (zakres: 1-20 mies.). Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR osiągnęło 32% pacjentów, natomiast wśród pacjentów z mutacją T315I, MaHR osiągnęło 29% pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące poszczególnych rodzajów AE związanych z leczeniem dostępne były w publikacji głównej do badania, odnoszącej się do okresu obserwacji o medianie wynoszącej 15 mies. (zakres: <1 dnia do 25 mies.)..

W populacji łącznej chorych na CML spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (35%), sucha skóra (32%), ból brzucha (23%), ból głowy (19%), podwyższony poziom lipazy (18%), zmęczenie (18%), ból mięśni (17%), ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji łącznej bez względu na fazę choroby to przede wszystkim trombocytopenia (39%) oraz neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

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.

W opublikowanych komunikatach na stronach URPL, EMA i FDA wskazano na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatynibem. 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 badań – PACE (ponatynib), Dalziel 2004 (hydroksymocznik) oraz Radich 2010, Jabbour 2011, Craddock 2000 (alloSCT). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano porównanie ponatynibu z hydroksymocznikiem oraz alloSCT, pomimo że dla takich porównań nie odnaleziono opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

W opinii analityków Agencji modele CP i AP/BP-CML dobrze odwzorowują progresywny przebieg choroby oraz są częściowo dostosowane do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest nie uwzględnienie wszystkich możliwych opcji terapeutycznych dla populacji docelowej. Nie zaimplementowano możliwości uzyskania odpowiedzi i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (AP/BP-CML) jest kwalifikowanie do alloSCT wszystkich pacjentów uzyskujących MaHR po 3 miesiącach leczenia ponatynibem. Ponadto pacjenci po leczeniu BSC (hydroksymocznik) nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (CP-CML) jest powiązanie odpowiedzi cytogenetycznej na leczenie z ryzykiem progresji z stanu „CP” do „AP”.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ponatynibu w miejsce BSC (hydroksymocznik) i alloSCT jest droższe i skuteczniejsze. Dla pacjentów w fazie przewlekłej oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 146 478 () ZŁ/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS, dla hydroksymocznika wyniósł 64 802 ZŁ/QALY oraz dla alloSCT 101 061 ZŁ/QALY. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do SCT i hydroksymocznikiem jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem odpowiednio wynoszącym około 23% i 34% bez uwzględnienia RSS oraz () w przypadku jego uwzględnienia.

Dla pacjentów w fazie akceleracji oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 96 129 () ZŁ/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS oraz dla hydroksymocznika wyniósł 273 015 ZŁ/QALY. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 83% bez uwzględnienia RSS oraz () w przypadku jego uwzględnienia. Natomiast dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej oszacowany CUR (z perspektywy NFZ+MZ) dla ponatynibu wyniósł 179 759 () ZŁ/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS oraz dla hydroksymocznika wyniósł 55 428 ZŁ/QALY. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do hydroksymocznika jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 54% bez uwzględnienia RSS oraz () w przypadku jego uwzględnienia.

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:

- 11,93 mln ZŁ () ZŁ z RSS) w I roku;
- 18,94 mln ZŁ () ZŁ z RSS) w II roku
- 22,60 mln ZŁ () ZŁ z RSS) w III 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 wariacie podstawowym obliczeń różnica wydatków inkrementalnych z obu perspektyw jest znikoma dla całej populacji i jest niewidoczna przy przyjętej precyzji prezentowania wyników – tj. przedstawienia ich z dokładnością do 10 tys. zł.

Wyniki obliczeń własnych Agencji 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:

- 11,93 mln ZŁ () ZŁ z RSS) w I roku;
- 24,96 mln ZŁ () ZŁ z RSS) w II roku
- 34,58 mln ZŁ () ZŁ z RSS) w III roku.

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 CML. 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
Żołnierowicz 2010	Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. (2010) Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. <i>Hematologia</i> 1(3):195–218.
Szczeklik 2011	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna</i> , 2011
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. <i>N.Engl.J.Med.</i> 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 ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. <i>Blood</i> 124(21.)
Cortes 2012	Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Narasimhan NI, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MW, i in. (2012) Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. <i>N.Engl.J.Med.</i> 367(1533-4406 (Electronic)):2075–2088.
Breccia 2010	Breccia M, Palandri F, Iori AP, Colaci E, Latagliata R, Castagnetti F, Torelli GF, Usai S, Valle V, Martinelli G, Rosti G, Foa R, Baccarani M, Alimena G. (2010) Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. <i>Leuk.Res.</i> 34(2):143–147.
Jabbour 2011	Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, O'Brien S, Rondon G, Popat U, Giralto S, Kebriaei P, Jones RB, Kantarjian H, Champlin R, de LM. (2011) Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. <i>Blood</i> 117(1528-0020 (Electronic)):3641–3647.
Nair 2015	Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, Hogge DE, Song KW, Toze CL, Nantel SH, Power MM, Sutherland HJ, Nevill TJ, Mourad YA, Narayanan S, Gerrie AS, Forrest DL. (2015) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. <i>Biol.Blood Marrow Transplant</i> (1523-6536 (Electronic).):
Nicolini 2011	Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Muller MC, Hochhaus A, Chuah C, Dufva IH, Rege-Cambrin G, Saglio G, Michallet M, Labussiere H, Morisset S, Hayette S, i in. (2011) Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. <i>Blood</i> 118(1528-0020 (Electronic)):5697–5700.
Piekarska 2015	Piekarska A, Gil L, Prejzner W, Wiśniewski P, Leszczyńska A, Gniot M, Komarnicki M, Hellmann A. (2015) Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. <i>Ann. Hematol.</i> 94(11):1891–1897.
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
PALG 2013	Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. <i>Acta Haematologica Polonica</i>
PTOK 2013	Lewandowski K. (2013) Wytuczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Przewlekła białaczka szpikowa</i> . VM Media Sp z o.o. VM group sp. k.
ESMO 2012	Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, Group on behalf of the EGW. (2012) Wytuczne ESMO. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 23(suppl 7):vii72–vii77.
NICE 2012	Wytuczne NICE. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (TAG 251). Wytuczne NICE. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance (TAG 241).
AHS 2012	Wytuczne AHS. Management of Chronic Myeloid Leukemia.
NCCN 2015	O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, Curtin P, DeAngelo DJ, Deininger M, Devine S, Fathi AT, Gotlib J, Jagasia M, Kropf P, Moore JO, i in. (2014) Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 12(11):1590–1610.
ELN 2013	Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim D-W, Larson RA, i in. (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. <i>Blood</i> 122(6):872–884
CADTH 2015	Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib)
HAS 2015	Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+).
PBAC 2015	Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib).

AWMSG 2014	Rekomendacja AWMSG w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib).
SMC 2015	Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+).
TLV 2015	Rekomendacja TLV w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatynib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+)
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/komunikaty-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-krokov-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	
Dalziel 2004	Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. (2004) Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 8(28):iii, 1–120.
Kantarjian 2007	Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Giles F, Cortes J. (2007) Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. Cancer 109(8):1556–1560.
Radich 2010	Radich JP. (2010) Allogeneic transplant for chronic myeloid leukemia in 2010. Ther Adv Hematol 1(1):5–13.
Craddock 2010	Craddock C, Szydło RM, Klein JP, Dazzi F, Olavarria E, van Rhee F, Pocock C, Cwynarski K, Apperley JF, Goldman JM. (2000) Estimating leukemia-free survival after allografting for chronic myeloid leukemia: a new method that takes into account patients who relapse and are restored to complete remission. Blood 96(1):86–90.
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. Health Technol Assess 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. Value Health 13(1):103–111.
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. Eur. J. Cancer 37(14):1781–1789.

14. Załączniki

- Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego „*Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem*”
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o.o, Kraków 2015.