

## Rekomendacja nr 49/2016

z dnia 5 sierpnia 2016 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib), tabl. powl., 5 mg, 60 tabl.; Iclusig (ponatynib), tabl. powl., 45 mg, 30 tabl. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, **pod warunkiem:**

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

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem ponatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML – ang. *chronic myeloid leukemia*) z opornością lub nietolerancją leczenia dasatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii w populacji chorych na CML, co może być spowodowane faktem, że CML, z uwagi na częstość występowania w populacji, jest uznawana za chorobę rzadką, zaś w takim wypadku trudno jest o wysoce wiarygodne dowody naukowe. Dla ocenianej interwencji dostępne jest jedno badanie odnoszące się do skuteczności. Jest nim jednoramienne badanie II fazy (PACE), w którym wzięło udział 417 pacjentów z CML, odpowiadających populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym.

Wyniki badania PACE wskazują, że po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wynosiło 94%, a przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) choroby 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%.

Natomiast odnośnie odpowiedzi na leczenie to większą odpowiedź cytogenetyczną (I-rzędowy punkt końcowy) uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 56% pacjentów, przy czym u 46% pacjentów – zdiagnozowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR – ang. *complete cytogenetic response*). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR – ang. *major cytogenetic response*) w okresie 1 roku wynosiło 91%.

W przypadku analizy wyników w subpopulacjach to spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne inhibitory kinazy tyrozynowej, MCyR uzyskaną przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 51% pacjentów, przy czym u 40% pacjentów zdiagnozowano CCyR. Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej MCyR w okresie 1 roku wynosiło 90%. Podczas gdy w populacji pacjentów z mutacją T315I, MCyR uzyskaną przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 70% pacjentów, przy czym u 66% pacjentów zdiagnozowano CCyR. Wszyscy pacjenci utrzymali wcześniej uzyskaną MCyR (prawdopodobieństwo wynosiło 100%).

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykazał na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w populacji chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji oraz w fazie kryzy blastycznej. Natomiast w przypadku populacji pacjentów w fazie przewlekłej nie wykazano efektywności kosztowej, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Jednakże należy mieć na uwadze, iż z przedstawionymi wyliczeniami związane są ograniczenia wnioskowania, wynikające z oparcia modelowania na wynikach analizy klinicznej, gdzie badania dla komparatorów (jednoramienne) obejmowały populacje niezgodne z wnioskowaną. Jednocześnie w modelu nie uwzględniono możliwości uzyskania odpowiedzi u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych.

Analiza wpływu na budżet w wariancie bez RSS wskazuje na obciążenie na poziomie od około 11,93 mln PLN do 22,60 mln PLN w zależności od roku analizy, jednak do przedstawionych wyników należy podchodzić z ostrożnością, z uwagi na niepewność związaną ze sposobem oszacowania populacji docelowej. W analizie wnioskodawcy założono spadek populacji docelowej leczonej ponatynibem w latach 2017-2019 ze 146 do 78 pacjentów. Natomiast według danych Narodowego Funduszu Zdrowia liczba dorosłych pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa” w latach 2012 – 2016 systematycznie wzrasta (w 2013 r. 3 396 przypadków, w 2014 r. 3 641, a w 2015 r. 3 805).

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazywały na zasadność finansowania ocenianej technologii - na 6 rekomendacji 5 było pozytywnych, a 1 była pozytywna pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu i obniżenia ceny, szczególnie biorąc pod uwagę niepewność związaną z efektami zdrowotnymi.

Dostępne dane wskazują, że terapia ponatynibem wykazuje pewną skuteczność w populacji chorych z mutacją T315I, co czyni ją typową terapią personalizowaną dla tej grupy pacjentów. Jej zastosowanie daje chorym możliwość uzyskania oraz utrzymania większej odpowiedzi

cytogenetycznej, dlatego też Prezes uważa za zasadne finansowanie tej terapii ze środków publicznych. Jednak, z uwagi na skąpe dowody naukowe i związane z nimi ograniczenia wnioskowania, niezbędne jest zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. niezyskania remisji po leczeniu ponatynibem.

### Przedmiot wniosku

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

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

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

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (CML – ang. *chronic myeloid leukemia*) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN – ang. *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.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2015 r. u 3 805 pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku  $\geq 18$  lat, postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa”.

### Alternatywna technologia medyczna

W Polsce w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową refundacją ze środków publicznych objęto 3 preparaty należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib, nilotynib oraz dazatynib. W przypadku gdy leki te są nieskuteczne lub nie można ich zastosować u pacjenta to stosuje się hydroksymocznik albo w sytuacji gdy mamy do czynienia z fazą przewlekła stosowany jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (AlloSCT – ang. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

## Opis wnioskowanego świadczenia

Ponatinib, substancja czynna leku Iclusig, wpływa na aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL.

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

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

Wnioskowane wskazanie jest identyczne jak rejestracyjne podane w pozycji pierwszej.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 7 badań jednoramiennych, opublikowanych w 10 publikacjach, w tym:

- 2 badania dla ponatinibu:
  - PACE (Cortes 2013) – jednoramienne badanie II fazy w którym wzięło udział 477 pacjentów z białaczką z chromosomem Filadelfia (Ph+) z czego 417 było zgodnych z populacją docelową. 270 pacjentów biorących udział w badaniu PACE było w fazie przewlekłej. W fazie akceleracji było 85 pacjentów. Natomiast w fazie kryzy blastycznej było 62 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 7/8 pkt wg skali NICE (ze względu na brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby). 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);
- Cortes 2012 – prospektywne badanie I fazy, którego celem było ustalenie optymalnego dawkowania ponatynibu. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów z CML, którzy otrzymywali ponatynib 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. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na na 7/8 pkt wg skali NICE (ze względu na brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby);
- 5 badań dla alloSCT
  - Breccia 2010 – retrospektywne badanie, do którego włączono 12 pacjentów. Spośród nich 8 było w fazie przewlekłej, w tym tylko 6 w 1. fazie przewlekłej (CP – ang. *Chronic Phase*) 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). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na na 4/8 pkt wg skali NICE;
  - Jabbour 2011 – retrospektywne badanie, do którego włączono 47 pacjentów. Spośród nich 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. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na na 4/8 pkt wg skali NICE;
  - Nair 2015 – retrospektywne badanie, do którego włączono 51 pacjentów. Spośród nich 32 było po niepowodzeniu terapii, zaś w pierwszej fazie przewlekłej było 17 (z czego 14 (83%) po niepowodzeniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *Tyrosine kinase inhibitors*). 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). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na na 4/8 pkt wg skali NICE;
  - Nicolini 2011 – retrospektywne badanie, do którego włączono 64 pacjentów. Spośród nich 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 wynosiła 26 mies. (1,8-154,5). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na na 4/8 pkt wg skali NICE;
  - Piekarska 2015 – prospektywne badanie, do którego włączono 28 pacjentów. Spośród nich 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). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na na 5/8 pkt wg skali NICE.

Wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

W badaniach do oceny skuteczności leczenia stosowano następujące punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR – ang. *complete cytogenetic response*) – określana jako brak metafaz Ph+;

- częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR – ang. *partial cytogenetic response*) – określana jako wystąpienie 1% do 35% metafaz Ph+;
- większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR – ang. *major cytogenetic response*) – wystąpienie całkowitej i częściowej odpowiedzi cytogenetycznej;
- całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR – ang. *complete haematological response*) – leukocyty (WBC – ang. *white blood cells*) poniżej górnej granicy normy (UNL – ang. *upper limit of normal*), płytki krwi <450 000/mm<sup>3</sup> dla CML-CP lub <100 000/mm<sup>3</sup> dla AP/CML-BP, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) ≥1000/mm<sup>3</sup> 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);
- większa odpowiedź hematologiczna (MaHR – ang. *major haematological response*) – określana jako wystąpienie CHR lub brak objawów białaczki (NEL – ang. *No evidence of Leukemia*);
- brak objawów białaczki (NEL) - WBC ≤ULN, brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, ≤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/mm<sup>3</sup> lub 500/mm<sup>3</sup> ≤ ANC <10 000/mm<sup>3</sup>;
- całkowita odpowiedź molekularna (CMR – ang. *complete molecular response*) – określana jako brak genu BCR-ABL1;
- większa odpowiedź molekularna (MMR – ang. *major molecular response*) – poziom genu wynosi BCR-ABL [IS] ≤0,1%
- odpowiedź molekularna 4 (MR4 – ang. *molecular response 4*) – zawartość genu (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] ≤0,01% lub gen BCR-ABL jest niewykrywalny w cDNA z transkryptami ABL ≥10 000;
- odpowiedź molekularna 4.5 (MR4.5 – ang. *molecular response 4.5*) – zawartość genu (we krwi obwodowej w badaniu RT-qPCR) BCR-ABL [IS] ≤0.0032% lub gen BCR-ABL jest niewykrywalny w cDNA z transkryptami ABL ≥32 000.

### Skuteczność ponatynibu

#### Faza przewlekła

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wynosiło 94%. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) 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%.

I-rzędowy punkt końcowy, tj. MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 56% (95% CI: 50; 62) pacjentów, przy czym u 46% pacjentów – zdiagnozowano całkowitą poprawę cytogenetyczną. 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 populacji ogólnej 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.

Wyniki przedstawiono także dla poszczególnych subpopulacji:

- Spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MCyR uzyskaną przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 51% pacjentów, przy czym u 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.
- Spośród pacjentów z mutacją T315I, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 70% pacjentów, a u 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.

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 zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*), u 14 (5%) brakiem skuteczności, u 26 (10%) wycofaniem zgody, u 6 (2%) decyzją lekarza, u 1 pacjenta stwierdzono brak współpracy (*noncompliance*), zaś u 9 (3%) przyczyny były inne.

#### Faza akceleracji (AP)

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

I-rzędowy punkt końcowy, tj. MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 55% (95% CI: 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  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 48% (95% CI: 32; 63), a mediana jej trwania sięgała 12 mies. (zakres: 1-21 mies.).

W populacji ogólnej 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  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 73%. MMR raportowano u 16% pacjentów.

Wyniki dla poszczególnych subpopulacji zaprezentowano poniżej:

- 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  $\geq 12$  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.
- 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.

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

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% (95% CI: 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  $\geq 12$  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  $\geq 12$  miesięcy wynosiło 66%.

Wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiają się następująco:

- 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.
- 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.

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.

#### *Skuteczność alloSCT*

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.

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 wynosiła 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.

#### *Bezpieczeństwo ponatynibu*

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.

Wyniki dotyczące poszczególnych rodzajów AE związanych z leczeniem dostępne były dla okresu obserwacji o medianie wynoszącej 15 mies. (zakres: <1 dnia do 25 mies.). 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.). W sposób odrębny raportowano wyniki dla każdej z faz CML.

Populacja łączna chorych na CML (bez względu na fazę choroby):

- niehematologiczne AE związane 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  $\leq 2$ .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie;

- hematologiczne zdarzenia niepożądane - to przede wszystkim: trombocytopenia (39%), neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia);
- 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%.

#### Populacja chorych z CML w fazie przewlekłej:

- niehematologiczne AE związane 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  $\leq 2$ .), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 10% chorych miał nasilenie ciężkie;
- hematologiczne zdarzenia niepożądane - to przede wszystkim: trombocytopenia (41%), neutropenia (16%) oraz anemia (10%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

#### Populacja chorych z CML w fazie akceleracji:

- niehematologiczne AE związane 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  $\leq 2$ .), 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 - to przede wszystkim: trombocytopenia (42%), neutropenia (26%), anemia (16%) oraz leukopenia (8%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

#### Populacja chorych z CML w fazie kryzy blastycznej:

- niehematologiczne AE związane 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  $\leq 2$ .), 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 - to przede wszystkim: trombocytopenia (27%), anemia (23%) oraz neutropenia (23%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem ( $\geq 3$ . stopnia).

#### *Bezpieczeństwo 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 nie odnotowano 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,
- 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%.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma głównie wpływ fakt, że 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. Dodatkowo, nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność hydroksymocznika u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *Tyrosine kinase inhibitors*).

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 4 na 5 badań dotyczących skuteczności alloSCT było przeprowadzone retrospektywnie oraz na małej liczbie pacjentów (łącznie 96 chorych) w związku z czym charakteryzują się niską wiarygodnością;
- nie odnaleziono badania oceniającego jakość 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, który aktualnie nie jest w Polsce refundowany;
- w badaniu PACE nie przedstawiono informacji u ilu pacjentów przeprowadzono przeszczep alloSCT po leczeniu ponatynibem. Natomiast zgodnie z zapisami 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);
- populacja włączona do badań dotyczących skuteczności alloSCT nie do końca zgadzała się z docelową (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.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

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

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ)) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + MZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym. W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Uwzględniono w analizie następujące koszty:

- 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.

Natomiast w związku z uwzględnieniem MZ wzięto pod uwagę koszty związane z poszukiwaniem dawcy do alloSCT.

Zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę założeniami ICUR względem BSC wyniósł:

- populacja chorych z CML w fazie przewlekłej:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - 176 915 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 176 915 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- populacja chorych z CML w fazie akceleracji:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - 73 157 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 73 186 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- populacja chorych z CML-BP w fazie kryzy blastycznej:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - 108 026 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 108 070 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;

Natomiast zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę założeniami ICUR względem alloSCT (dla CP) wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego:
  - 257 045 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
  - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- z perspektywy wspólnej:
  - 256 964 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
  - ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;

Oszacowana na podstawie powyższych wyników cena progowa dla opakowania wynosi:

- populacja chorych z CML w fazie przewlekłej:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - 17 779 PLN – dla opakowania 15 mg;

- 26 669 PLN – dla opakowania 45 mg;
- z perspektywy wspólnej:
  - 17 779 PLN – dla opakowania 15 mg;
  - 26 669 PLN – dla opakowania 45 mg;
- populacja chorych z CML w fazie akceleracji:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - 62 853 PLN – dla opakowania 15 mg;
    - 94 280 PLN – dla opakowania 45 mg;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 62 833 PLN – dla opakowania 15 mg;
    - 94 249 PLN – dla opakowania 45 mg;
- populacja chorych z CML w fazie kryzy blastycznej:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - 30 391 PLN – dla opakowania 15 mg;
    - 45 586 PLN – dla opakowania 45 mg;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 30 377 PLN – dla opakowania 15 mg;
    - 45 565 PLN – dla opakowania 45 mg;

#### *Ograniczenia analizy*

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

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników, wpływa fakt, że analizując dane otrzymane z NFZ 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.

Natomiast na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- dane kosztowe dotyczące zużycia zasobów w ramach leczenia CML uwzględnione w analizie oszacowano na podstawie opinii ekspertów, które mogą się różnić od rzeczywistych;
- w przedstawionym przez wnioskodawcę modelu nie uwzględniono wszystkich możliwych opcji terapeutycznych dla populacji docelowej. Nie zaimplementowano możliwości uzyskania

odpowiedzi i tym samym możliwości przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem;

- nie uwzględniono 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.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie znajdują odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

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

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

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

W celu oszacowania wartości urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Iclusig, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania hydroksymocznika wykorzystano model wnioskodawcy, ale wzięto pod uwagę tylko koszt hydroksymocznika. Wyliczona w ten sposób urzędowa cena zbytu leku Iclusig wynosi:

- populacja chorych z CML w fazie przewlekłej:
  - 101,18 PLN – dla opakowania 15 mg;
  - 151,77 PLN – dla opakowania 45 mg;
- populacja chorych z CML w fazie kryzy blastycznej:
  - 271,56 PLN – dla opakowania 15 mg;
  - 407,36 PLN – dla opakowania 45 mg;
- populacja chorych z CML w fazie akceleracji:
  - 324,88 PLN – dla opakowania 15 mg;
  - 487,32 PLN – dla opakowania 45 mg.

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

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

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

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej*

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii ponatynibem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. 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.

Wnioskodawca oszacował populację docelową na 143 pacjentów w 1 roku, 91 w 2 roku oraz 78 w 3 roku analizy.

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

- bez uwzględnienia RSS:
  - 11,93 mln PLN w 1 roku;
  - 18,94 mln PLN w 2 roku;
  - 22,60 mln PLN w 3 roku.
- z uwzględnieniem RSS:
  - [redacted] mln PLN w 1 roku;
  - [redacted] mln PLN w 2 roku;
  - [redacted] mln PLN w 3 roku.

Wyniki z perspektywy wspólnej 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. Różnica wydatków inkrementalnych z obu perspektyw jest mniejsza niż 10 tys. PLN.

#### Ograniczenia analizy

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistego, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego, gdyż liczebność populacji docelowej dla ponatynibu wyznaczano na podstawie ankiet uzyskanych od 11 ekspertów oraz danych sprzedażowych NFZ, ale następnie w analizie wnioskodawcy założono spadek populacji docelowej leczonej ponatynibem w latach 2017-2019 ze 146 do 78 pacjentów. Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się



numery PESEL) w wieku  $\geq 18$  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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Biorąc pod uwagę wątpliwości przedstawione powyżej zdecydowano się na wykonanie obliczeń własnych korzystając z modelu wnioskodawcy. Przy założeniu stałej liczby pacjentów (pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian) otrzymujących ponatynib w latach 2017-2019, tj. 146 osób, lek Iclusig spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości:

- bez uwzględnienia RSS:
  - 11,93 mln PLN w 1 roku;
  - 24,96 mln PLN w 2 roku;
  - 34,58 mln PLN w 3 roku.
- z uwzględnieniem RSS:
  - [redacted] mln PLN w 1 roku;
  - [redacted] mln PLN w 2 roku;
  - [redacted] mln PLN w 3 roku.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Z uwagi na ograniczenia wnioskowania na podstawie analizy klinicznej niezbędne jest zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. nieuzyskania odpowiedzi po leczeniu ponatynibem.



#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Analizując wnioskowany program lekowy należy zauważyć, że istnieją różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia, które są w nim zapisane, a tymi, które zostały opisane w protokole badania PACE, np. w kryteriach włączenia do programu lekowego nie uwzględniono:

- skali ECOG;
- dopuszczalnej oczekiwanej długości życia;
- parametrów laboratoryjnych;
- wykluczenia możliwości ciąży u pacjentek.

W opinii Prezesa Agencji zasadnym wydaje się aby zapisy programu lekowego, dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia odzwierciedlały te z badania PACE (ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń kardiowaskularnych).

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 Charakterystyce Produktu Leczniczego Iclusig na temat możliwości redukcji dawki w wyżej wymienionej populacji.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie zmniejszeniu wydatków płatnika publicznego za pomocą proponowanej przez podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS) oraz połączeniu 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.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2013;
- Alberta Health Services (AHS) 2015;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015;
- European LeukemiaNet (ELN) 2013.

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 bozotynibu. 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 allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych (allo-HCT – ang. *Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*) 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania preparatu Iclusig u pacjentów z CML:

- 5 pozytywnych:
  - Scottish Medicines Consortium 2015;
  - Haute Autorité de Santé 2015;
  - Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket 2015;
  - All Wales Medicines Strategy Group 2014;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015;
- 1 pozytywną warunkową:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 – 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 obniżenia ceny, szczególnie biorąc pod uwagę niepewność związaną z efektami zdrowotnymi.

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: Austria, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. We wszystkich krajach, w których refundowany jest ponatynib, finansowanie odbywa się w ramach zarejestrowanych wskazań. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Wnioskowany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugalia i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.163.2016.3.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib), w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib) kod EAN: 7640159433613, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib) kod EAN: 7640159433637, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib) kod EAN: 7640159433613, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Iclusig (ponatynib) kod EAN: 7640159433637, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”
3. Raport nr OT.4351.21.2016. 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.