

Rekomendacja nr 15/2017

z dnia 8 marca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bosulif (bosutynib), tabl. powl., 100 mg, 28 szt., Bosulif (bosutynib), tabl. powl., 500 mg, 28 szt. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bosulif (bosutynib), tabl. powl., 100 mg, 28 szt., Bosulif (bosutynib), tabl. powl., 500 mg, 28 szt. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących efektywność bosutynibu z innymi inhibitorami kinazy tyrozonywej (TKI). Wnioskodawca na podstawie zestawienie wyników badań jednoramiennych, w których to badane były pozostałe TKI, założył że skuteczność bosutynibu jest porównywalna z dasatynibem i nilotynibem. Jednakże założenie to może być błędne, gdyż założenie o podobnej skuteczności nie jest pewne z uwagi na ograniczenia dokonanego porównania badań jednoramiennych. Podobnego zdania jest Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) oraz pan-Canadian Oncology Drug Review, którzy zwracili uwagę, że podobny efekt technologii należy wykazać przez badanie z randomizacją lub odpowiednio przeprowadzoną metaanalizę sieciową. W przypadku Bosulifu, brak jest bezpośrednich lub pośrednich dowodów naukowych, potwierdzających założenia podobnej skuteczności pomiędzy bosutynibem i dasatynibem lub nilotynibem. Dodatkowo zaznaczono, że bosutynib ma inny profil toksyczności niż obecnie dostępne TKI.

Jednakże w ramach przedstawionego badania wnioskodawca wydzielił subpopulację dla której komparatorem nie będą TKI lecz hydroksymocznik, którego podawanie można uznać za leczenie paliatywne. Populację tę można określić jako pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Podobnie jak w powyżej przedstawionym przypadku brak jest badań

bezpośrednio porównujących bosutynib z hydroksymocznikiem. Jednakże ze względu na wykazaną skuteczność oraz możliwość udostępnienia kolejnej linii leczenia dla pacjentów u których pozostałe leki okazały się nieskuteczne lub nie jest możliwe ich zastosowanie, zasadnym wydaje się rozważenie finansowania bosutynibu w ograniczonej populacji.

Potwierdzenie powyższego można również odnaleźć w dokumencie Haute Autorité de Santé (HAS) 2014, w którym odstąpiono od prezentacji wyników skuteczności i bezpieczeństwa dasatynibu, i nilotynibu. Uznano, że dane te nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnym dla bosutynibu, który stosowany jest gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi.

Dodatkowo należy wskazać, że European Medicines Agency (EMA) w dokumencie wydającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Bosulif, podkreśliła, że zarejestrowanie bosutynibu w ramach II linii leczenia jest nieakceptowalne ze względu na brak badań porównujących bosutynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dasatynib i nilotynib). Zaznaczono ponadto, że preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. Unmet Medical Need) i w takiej też populacji został zarejestrowany.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie bosutynibu w porównaniu z hydroksymocznikiem przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) jest efektywne kosztowo w fazie przewlekłej, natomiast dla fazy akceleracji i kryzy blastycznej wartość ICUR była powyżej progu opłacalności. Natomiast w sytuacji gdy przyjęte zostaną wartości analogicznie do testowanych i opisanych w rekomendacji Scottish Medicines Consortium (SMC), bosutynib w porównaniu z hydroksymocznikiem staje się nieefektywny kosztowo niezależnie od fazy w której miałby być stosowany.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania bosutynibu (National Institute for Health and Care Excellence 2016, SMC 2015, CADTH 2015, HAS 2014, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2013) wydały pozytywną opinię dotyczącą refundowania bosutynibu ze środków publicznych w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (staniającym zawężenie w stosunku do wnioskowanego). Jednakże pomimo pozytywnej rekomendacji podkreślano niepewności co do skuteczności klinicznej w porównaniu do przyjętych komparatorów ze względu na brak badań porównawczych.

Natomiast nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla populacji zgodnej z kryteriami kwalifikacji opisanymi we wnioskowanym programie lekowym.

Dlatego też biorąc pod uwagę ograniczenia analizy klinicznej oraz ekonomicznej, ale mając na względzie możliwość wprowadzenia kolejnej linii leczenia, Prezes Agencji uważa, za zasadne rozpatrzenie nowego wniosku refundacyjnego z analizami dostosowanymi do populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem.

Przedmiot wniosku

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

- Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056841 – dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt., kod EAN 5909991056865 – dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [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.

Ze względu na wprowadzenie nowych standardów postępowania u chorych na CML, mediana przeżycia nie została jeszcze osiągnięta. Możliwe, że będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu CML zalecane są następujące leki (prócz wnioskowanej technologii):

- Imatynib – I linia leczenia;
- Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *tyrosine-kinase inhibitor*) – kolejne linie leczenia.

W sytuacji gdy nie będzie można już stosować powyższych leków, zalecane jest podawanie hydroksymocznika, który można uznać za leczenie paliatywne (BSC – ang. *best supportive care*).

Wnioskowane wskazanie to leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML, tj. populacja z uzgodnionego programu lekowego). Za technologie alternatywne należy uznać dasatynib, nilotynib, które są aktualnie stosowane i refundowane zamiennie w II i III linii leczenia.

Jednakże w ramach powyższego wskazania, można wyodrębnić subpopulację pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dasatynibu. Dla tej populacji za technologię alternatywną do wnioskowanej należy uznać hydroksymocznik.

Wybór hydroksymocznika jako technologii alternatywnej dla bosutynibu stosowanego w ramach ostatniej linii leczenia został potwierdzony przez polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz zagraniczne agencje ocena technologii medycznych HTA. Według Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) 2013, hydroksymocznik jest rekomendowany u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie dostępnych terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *tyrosine-kinase inhibitor*). Hydroksymocznik został również zaakceptowany jako komparator dla bosutynibu stosowanego u pacjentów z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” w analizach HTA ocenianych przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Zostało to również potwierdzone w dokumencie Haute Autorité de Santé (HAS) 2014, w którym odstąpiono od prezentacji wyników skuteczności i bezpieczeństwa dasatynibu, i nilotynibu. Uznano, że dane te nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności Bosulifu w jego wskazaniu zarejestrowanym, gdyż dasatynib i nilotynib nie są technologiami alternatywnym dla bosutynibu, który stosowany jest gdy inne TKI są nieodpowiednimi opcjami terapeutycznymi.

Dlatego też należy wyodrębnić dwa komparatory w zależności od populacji docelowej:

- TKI – w populacji pacjentów;
- Hydroksymocznik – w populacji pacjentów, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu oraz u których TKI były nieskuteczne lub ich stosowanie jest przeciwwskazane.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy Bcr-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML – ang. *Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia*) w fazie przewlekłej (CP – ang. *chronic phase*), fazie akceleracji (AP – ang. *accelerated phase*) i fazie przełomu blastycznego (BP – ang. *blast phase*), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Natomiast wnioskowane wskazanie to leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego : „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”.

Tym samym wnioskowane wskazanie rozszerza potencjalną populację pacjentów dla bosutynibu (umożliwiając jego stosowanie już w II linii leczenia i dalszych) w stosunku do wskazania zarejestrowanego.

Podkreślenia wymaga fakt, że European Medicines Agency (EMA) w dokumencie wydającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Bosulif, podkreśliła, że zarejestrowanie bosutynibu w ramach II linii leczenia jest nieakceptowalne ze względu na brak badań porównujących bosutynib z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji (dasatynib i nilotynib). Zaznaczono ponadto, że preparat Bosulif może być rozważany do zatwierdzenia tylko u pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (ang. *Unmet Medical Need*) i w takiej też populacji został zarejestrowany.

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.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem oraz bosutynibu z dasatynibem i nilotynibem. W związku z powyższym ocenę skuteczności klinicznej wnioskodawca przeprowadził w formie zestawienia jakościowego wyników, uwzględniając następujące dowody naukowe:

- a) 1 jednoramienne badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu
 - Cortes 2011 – badanie oceniające bosutynib w leczeniu przewlekłej fazy CML oraz zaawansowanej choroby (faza akceleracji i faza przejściu blastycznego PBSz oraz ostra białaczka limfoblastyczna) – 6 publikacji (Cortes 2011, Houry 2012, Trask 2012, Kantarjian 2014, Gambacorti-Passerini 2014, Gambacorti-Passerini 2015) oraz wyniki badania przedstawione na stronie internetowej ClinicalTrials.gov. Wiarygodność metodologiczną oceniono ma 7 z 8 pkt w skali NICE. Okres obserwacji wynosił:
 - Faza przewlekła:
 - II rzut: 24,2 mies (mediana); ≥ 24 mies; do 5 lat;
 - III rzut: 28,5 mies; ≥ 36 mies;
 - Faza akceleracji i blastyczna: ≥ 4 lata;
- b) 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu oraz dasatynibu
 - Shah 2008 – badanie oceniające dasatynib w leczeniu przewlekłej fazy CML – 3 publikacje (Shah 2008, Shah 2010, Shah 2014);
 - Kantarjian 2009 – badanie oceniające dasatynib w leczeniu fazy akceleracji CML – 1 publikacja (Kantarjian 2009);
 - Saglio 2010 – badanie oceniające dasatynib w leczeniu fazy przejściu blastycznego CML – 2 publikacje (Saglio 2010, Cortes 2007);
 - Kantarjian 2007 – badanie oceniające nilotynib w leczeniu przewlekłej fazy CML – 5 publikacji (Kantarjian 2007, Hughes 2009, Kantarjian 2011, Branford 2012, Giles 2013);
 - Le Courte 2007 – badanie oceniające nilotynib w leczeniu fazy akceleracji CML – 2 publikacje (Le Courte 2007, Le Courte 2012);
- c) 2 badania, w których oceniano skuteczność stosowania hydroksymocznika
 - Ibrahim 2011 – badanie obserwacyjne bazujące na porównaniu historycznym dwóch kohort pacjentów: chorych przyjmujących imatynib w I linii leczenia, a w przypadku niepowodzenia terapii, nilotynib lub dasatynib w II linii leczenia oraz chorych po nieskuteczności interferonu alfa w I linii leczenia, którzy po niepowodzeniu terapii interferonem alfa kontynuowali ją, albo rozpoczęli chemioterapię (hydroksymocznik lub busulfan w II linii leczenia).

- Kantarjian 2007 – badanie obserwacyjne na grupie pacjentów, którzy przerwali leczenie imatynibem i rozpoczęli stosowanie innych TKI, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych lub innego leczenia.

Populacja docelowa we wniosku refundacyjnym została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia do jednoramiennego badania Cortes 2011, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu stosowanego po niepowodzeniu imatynibu w ramach II i III linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że ww. badanie nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif, a tym samym nie wyodrębniono w nim subpopulacji, dla których zastosowanie bosutynibu byłoby ostatnią linią leczenia. Zarejestrowane wskazanie odpowiadało tylko niewielkiej części pacjentów z badania Cortes 2011 (52 z 546 osób) pochodzących z analizy *post-hoc*. Wyniki ww. analizy *post-hoc* nie zostały zaczerpnięte z dokumentu EMA 2013 oraz ChPL Bosulif.

Wśród zidentyfikowanych pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" (52 pacjentów) w badaniu Cortes 2011:

- 36 pacjentów znajdowało się w fazie przewlekłej CML:
 - 21 pacjentów otrzymywało uprzednio 2 TKI;
 - 15 otrzymywało uprzednio 1 TKI;
- 16 pacjentów z zaawansowanym stadium CML:
 - 5 pacjentów w fazie akceleracji;
 - 11 pacjentów w fazie blastycznej.

W badaniu Cortes 2011 w celu oceny skuteczności posłużono się między innymi następującymi punktami końcowymi:

- całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR – ang. *complete cytogenetic response*) – 0% metafaz Ph+. Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie w każdej próbce materiału ze szpiku kostnego;
- większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR – ang. *major cytogenetic response*) – obejmowała ona połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%). Odpowiedzi cytogenetyczne określano na podstawie odsetka metafaz Ph+ wśród ≥ 20 komórek w metafazie w każdej próbce materiału ze szpiku kostnego;
- całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR – ang. *complete haematologic response*) – w fazie akceleracji i przełomu blastycznego: liczba leukocytów (WBC) mniejsza lub równa GGN w danej placówce, liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm³ i mniejsza niż 450 000/mm³, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC – ang. *absolute neutrophil count*) większa lub równa $1,0 \times 10^9/l$, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, mniej niż 5% mielocytów i metamielocytów w szpiku kostnym, mniej niż 20% bazofili we krwi obwodowej i brak pozaszpikowego umiejscowienia choroby;
- brak objawów białaczki (NEL – ang. *no evidence of leukaemia*) – spełnienie wszystkich kryteriów CHR poza możliwą małopłytkowością (liczba płytek krwi większa lub równa 20 000/mm³, lecz mniejsza niż 100 000/mm³) i (lub) neutropenią (ANC większa lub równa $0,5 \times 10^9/l$, lecz mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$);
- ogólna odpowiedź hematologiczna (OHR – ang. *overall haematologic response*) – całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) + brak objawów białaczki (NEL) lub powrót do fazy przewlekłej (RCP);

- powrót do fazy przewlekłej (RCP – ang. *return to chronic phase*) – następuje zanik cech charakterystycznych dla fazy akceleracji lub fazy przełomu blastycznego, lecz choroba pozostaje w fazie przewlekłej;
- większa odpowiedź hematologiczna (MaHR – ang. *major haematologic response*) – całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) + brak objawów białaczki (NEL).

Skuteczność bosutynibu w populacji gdzie komparatorem jest hydroksymocznik

Faza przewlekła CML – II linia leczenia (N = 15)

Spośród 15 pacjentów otrzymujących wcześniej sam imatynib, u których leczenie nie przyniosło oczekiwanego skutku, u 9 stwierdzono odpowiedź na terapię produktem leczniczym Bosulif na poziomie MCyR lub większym, w tym u 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (CMR), u 1 pacjenta większa odpowiedź molekularna (MMR), u 4 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), a u 1 pacjenta – częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR). U pacjentów tych czas trwania MCyR wahał się od 12 do 155 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 24 do ponad 197 tygodni.

Faza przewlekła CML - III linia leczenia (N = 21)

Spośród 21 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, których poddano terapii produktem leczniczym Bosulif po niepowodzeniu leczenia imatynibem i 1 dodatkowym TKI drugiej generacji, u 9 wystąpiła odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna (CMR), u 1 pacjenta – większa odpowiedź molekularna (MMR), u 4 pacjentów – całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), a u 2 pacjentów częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR). U pacjentów tych czas leczenia przekraczał 24 tygodnie. Co więcej, u 7 innych pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) na terapię produktem leczniczym Bosulif. Spośród 9 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na poziomie MCyR lub większym, czas trwania MCyR wahał się od 8 do 204 tygodni przy czasie leczenia wynoszącym od 35 do ponad 215 tygodni.

Zaawansowane fazy CML (akceleracji i kryzy blastycznej) – II i III linia leczenia (N = 16)

W ramach analizy post-hoc wydzielono również subpopulację 16 pacjentów z chorobą w zaawansowanej fazie (5 pacjentów z CML w fazie akceleracji i 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego), u których nie powiodło się leczenie samym imatynibem lub imatynibem w skojarzeniu z jednym, lub oboma TKI drugiej generacji (dasatynibem i nilotynibem), i w przypadku których ze względu na choroby współistniejące, nietolerancję TKI w wywiadzie lub mutację genu Bcr-Abl skutkującą opornością, pozostałe dopuszczone do stosowania TKI nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia.

U 4 z 5 pacjentów z tej grupy z chorobą w fazie akceleracji uzyskano czas leczenia od 46 do 114 tygodni, z odpowiedziami na leczenie obejmującymi CMR (1 pacjent), CCyR (2 pacjentów) oraz większą odpowiedź hematologiczną (MaHR) u 1 pacjenta, przy czym 1 pacjent nadal jest poddawany leczeniu.

Trzech spośród 11 pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego poddawano leczeniu przez ponad 24 tygodnie, uzyskując 2 odpowiedzi CCyR oraz 1 pacjenta z MaHR. Czas leczenia wahał się od 46 do 118 tygodni, przy czym jeden pacjent nadal jest poddawany leczeniu.

Skuteczność hydroksymocznika

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem komparatorem dla bosutynibu jest hydroksymocznik, który wykazał się następującą skutecznością:

- W badaniu Ibrahim 2011 raportowano wyniki dotyczące przeżycia całkowitego dla grupy pacjentów z CML w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu terapii interferonem alfa (N=247), a

nie imatynibem. Jedynie 117 (47,4%) pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 7 lat w tej grupie chorych wyniósł 34,4%.

- W badaniu Kantarjian 2007 raportowano wyniki dotyczące OS dla grupy pacjentów z Ph+ CML w fazie przewlekłej po niepowodzeniu terapii imatynibem, którzy nie byli następnie leczeni SCT ani TKI (grupa „inne leczenie”; N=61), z czego jedynie 12 (20%) pacjentów stosowało hydroksymocznik. Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 2 i 3 lata w tej grupie chorych wyniosły odpowiednio 77% i 70%, a odsetek pacjentów, którzy zmarli po 5 latach 35%.
- Odsetki śmiertelności w grupie „inne leczenie” w fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz po 5 latach (brak danych na temat stosowania hydroksymocznika w tych grupach chorych) wyniosły odpowiednio 83% i 90%.

Skuteczność bosutynibu w populacji gdzie komparatorem są TKI

- Faza przewlekła:
 - wyniki raportowane ≥ 24 mies. wskazały, że 34 pacjentów (12%) zmarło podczas trwania badania. Natomiast w 28,5 msc obserwacji pacjentów stosujących bosutynib w III rzucie leczenia odnotowano 22 zgony, w tym 6 zgonów, które nastąpiły w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniego badanego leku. Pozostałych 16 pacjentów zmarło ponad 30 dni po odstawieniu bosutynibu;
 - odsetek chorych leczonych bosutynibem którzy przeżyli 2 lata wyniósł:
 - w II linii leczenia – 91%;
 - w III rzucie leczenia – 83%;
 - Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł:
 - w II linii leczenia – 81%;
 - w III linii leczenia – 73%;
 - Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów stosujących bosutynib w III rzucie leczenia wyniósł 77%, natomiast po 2 latach obserwacji odsetek pacjentów z PFS wyniósł 73%;
 - MCyR dla okresu obserwacji wynoszącego do 5 lat wyniósł:
 - w II linii leczenia – 53%;
 - w III linii leczenia – 32%
 - CCyR wyniósł:
 - w II linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 24 mies.:
 - 48% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 46% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - w III linii leczenia w okresie obserwacji 28,5 mies. – 24%;
 - CHR wyniósł:
 - w II linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 24 mies.:
 - 85% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;

- 77% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - w III linii leczenia w okresie obserwacji 28,5 mies.:
 - 73% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 65% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - MMR wynosił:
 - w II linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 24 mies – 35%;
 - w III linii leczenia w okresie obserwacji 28,5 mies. – 15%.
- Faza akceleracji:
 - Analiza wykonana po ≥ 48 mies. Obserwacji wykazała, że odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych bosutynibem wyniósł 38%;
 - Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata wynosił 70%;
 - Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli ≥ 48 mies. wyniósł 59%;
 - Nieco niższy odsetek OS zaobserwowano w przypadku bosutynibu stosowanego w \geq III rzucie leczenia – wyniósł on 60%.
 - Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł:
 - w II linii leczenia – 44%;
 - w \geq III linii leczenia – 56%;
 - MCyR dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 48 mies. wynosił:
 - w II linii leczenia:
 - 48% zarówno z uwzględnieniem jak i wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - w III linii leczenia:
 - 27% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 17% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - CCyR dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 48 mies. wynosił:
 - w II linii leczenia – 35%;
 - w II i III linii leczenia – 28%;
 - w III linii leczenia – 26%;
 - CHR wynosił:
 - w II linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 48 mies – 40%;
 - w \geq III linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 48 mies – 24%;
- Faza kryzy blastycznej:

- Analiza wykonana po ≥ 48 mies. obserwacji wykazała, że odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych bosutynibem wyniósł 69%;
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata spośród pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia wyniósł 42%;
- W przypadku bosutynibu stosowanego w \geq III rzucie leczenia odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 28%;
- Wśród pacjentów leczonych bosutynibem w II i \geq III rzucie leczenia, 23% pacjentów przeżyło ≥ 48 mies. obserwacji;
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł:
 - w II linii leczenia – 7%;
 - w \geq III linii leczenia – 15%;
- MCyR dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 48 mies. wynosił:
 - w II linii leczenia:
 - 50% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 46% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - w \geq III linii leczenia:
 - 21% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 14% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
- CCyR dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 48 mies. wynosił:
 - w II linii leczenia – 37%;
 - W II i III linii leczenia – 22%;
 - W III linii leczenia – 17%;
- CHR wynosił:
 - w II linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 48 mies – 27%;
 - w \geq III linii leczenia w okresie obserwacji ≥ 48 mies – 4%.

Skuteczność dasatynibu

- Faza przewlekła:
 - wyniki raportowane ≥ 24 mies. wskazały, że 15 pacjentów (9%) zmarło podczas trwania badania;
 - odsetek chorych leczonych dasatynibem, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 91%;
 - odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł 80%;
 - MCyR w okresie obserwacji ≥ 24 mies. wyniósł:
 - 63% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 57% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;

- CCyR w okresie obserwacji ≥ 24 mies. wyniósł – 48%;
- CHR w okresie obserwacji ≥ 24 mies. wyniósł:
 - 92% z uwzględnieniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
 - 83% z wykluczeniem pacjentów z MCyR/CCyR/CHR na początku badania;
- MMR w okresie obserwacji ≥ 24 mies. wyniósł – 37%;
- Faza akceleracji:
 - odsetek chorych leczonych dasatynibem, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 63%;
 - odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł 51%;
- Faza kryzy blastycznej:
 - Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 11%.

Skuteczność nilotynibu

- Faza przewlekła:
 - wyniki raportowane ≥ 24 mies. wskazały, że 44 pacjentów (12%) zmarło podczas trwania badania;
 - odsetek chorych leczonych dasatynibem, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 87%;
 - odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł 64%;
 - MCyR w okresie obserwacji do 5 lat wyniósł – 59%;
 - CCyR w okresie obserwacji ≥ 24 mies. wyniósł – 37%;
 - MMR w okresie obserwacji ≥ 24 mies. wyniósł – 28%;
- Faza akceleracji:
 - odsetek chorych leczonych dasatynibem, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 70%;

Bezpieczeństwo bosutynibu

Zgodnie z EMA 2013, w grupie pacjentów z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" wyodrębnionej w ramach analizy post-hoc z badania Cortes 2011 (data odcięcia 28 marca 2011), wszyscy analizowani pacjenci zgłaszali przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast u 69% (36/52) pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane klasy 3/4. U 25% (13/52) odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia. Poważne działania niepożądane obserwowano u 54% (28/52) pacjentów.

Natomiast biorąc pod uwagę całą populację do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały:

- Faza przewlekła:
 - II linia leczenia (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.):
 - Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia: biegunka (występowała u 84% pacjentów); nudności (występowały u 44% pacjentów); wysypka (występowała u 44% pacjentów); wymioty (występowały u 35% pacjentów);
 - Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: biegunka (występowała u 9% pacjentów); wysypka (występowała u 9% pacjentów); wymioty (występowały u 3% pacjentów);
- II linia leczenia - analiza wykonana po ≥ 24 mies:

- Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia: biegunka (występowała u 84% pacjentów); nudności (występowały u 45% pacjentów); wymioty (występowały u 37% pacjentów); wysypka (występowała u 34% pacjentów);
- Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: Biegunka (wystąpiła u 10% pacjentów);
- III linia leczenia (analiza wykonana po 28,5 mies.):
 - Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia: biegunka (występowała u 81% pacjentów); nudności (występowały u 43% pacjentów); wymioty (występowały u 32% pacjentów); wysypka (występowała u 22% pacjentów);
 - Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia: biegunka (występowała u 8% pacjentów); wysypka (występowała u 4% pacjentów);
- III linia leczenia (analiza po ≥ 36 mies.)
 - Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia: biegunka (występowała u 83% pacjentów); nudności (występowały u 48% pacjentów); wymioty (występowały u 38% pacjentów); trombocytopenia (występowała u 38% pacjentów); wysypka (występowała u 27% pacjentów);
 - Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: trombocytopenia (występowała u 26% pacjentów); neutropenia (występowała u 15% pacjentów); biegunka (występowała u 9% pacjentów); niedokrwistość (występowała u 7% pacjentów);
- Faza akceleracji (analiza wykonana po ≥ 48 mies. obserwacji)
 - Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia: biegunkę (występowała u 85% pacjentów), trombocytopenię (występowała u 53% pacjentów), niedokrwistość (występowała u 46% pacjentów), nudności (występowały u 46% pacjentów), wymioty (występowały u 44% pacjentów), gorączkę (występowała u 35% pacjentów), wysypkę (występowała u 34% pacjentów).
 - Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: trombocytopenia (występowała u 44% pacjentów), niedokrwistość (występowała u 33% pacjentów), neutropenia (występowała u 18% pacjentów), zapalenie płuc (występowało u 11% pacjentów), duszność (występowała u 9% pacjentów), podwyższone stężenie ALAT (występowało u 8% pacjentów);
- Faza kryzy blastycznej (analiza wykonana po ≥ 48 mies. obserwacji):
 - Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia: biegunkę (występowała u 64% pacjentów); nudności (występowały u 50% pacjentów); wymioty (występowały u 42% pacjentów);
 - Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: trombocytopenia (występowała u 36% pacjentów); neutropenia (występowała u 25% pacjentów); niedokrwistość (występowała u 20% pacjentów); leukopenia (występowała u 19% pacjentów); zapalenie płuc (występowało u 8% pacjentów).

Bezpieczeństwo nilotybu i dasatynibu

- Faza przewlekła

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dasatynibem, zgodnie z wynikami badania Shah 2014 (czas obserwacji ≥ 24 mies.) należą:

 - ból głowy (występował u 47% pacjentów),
 - ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),

- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
- biegunka (występowała u 38% pacjentów).

Do zdarzeń, które wystąpiły z częstością $\geq 15\%$ u pacjentów leczonych dasatynibem, a których nie raportowano u chorych leczonych bosutynibem należą:

- ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),
- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
- duszność (występowała u 27% pacjentów),
- krwotok (występował u 24% pacjentów)
- obrzęk powierzchniowy (występował u 21% pacjentów),
- ból mięśni (występował u 16% pacjentów),
- wysięk opłucnowy (występowały u 15% pacjentów).

W badaniu Kantarjian 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu w omawianym wskazaniu raportowano jedynie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami badań dla bosutynibu (Gambacorti-Passerini 2014) i dasatynibu (Shah 2014).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2011, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych leczonych nilotynibem należą:

- wysypka (występowała u 31% pacjentów),
 - świąd (występował u 26% pacjentów),
 - nudności (występowały u 25% pacjentów),
 - zmęczenie (występowało u 20% pacjentów).
- Faza akceleracji

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych nilotynibem związanych z lekiem zalicza się:

- wysypkę (występowała u 21% pacjentów),
- świąd (występował u 18% pacjentów),
- zmęczenie (występowało u 10% pacjentów).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dasatynibem związanych z lekiem zalicza się :

- niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),
- małopłytkowość (występowała u 88% pacjentów),
- neutropenię (występowała u 84% pacjentów),
- leukopenię (występowała u 82% pacjentów),
- zatrzymanie płynów (występowało u 34% pacjentów),
- biegunkę (występowała u 31% pacjentów).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest RCT bezpośrednio porównujących bosutynib z refundowanym komparatorem. Dodatkowo jedyne badanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii jest jednoramienne i nie zostało zaprojektowane do oceny populacji we wskazaniu zarejestrowanym dla preparatu Bosulif, a tym samym nie wyodrębniono w nim subpopulacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi", dla których zastosowanie bosutynibu byłoby ostatnią linią leczenia. Zarejestrowanemu wskazaniu odpowiadała tylko niewielka część pacjentów z badania Cortes 2011 (52 z 546 osób) wyodrębnionych w ramach analizy *post-hoc*.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 dane dotyczące hydroksymocznika dostępne są jedynie dla przewlekłej fazy CML;
- oba badania dotyczące oceny skuteczności hydroksymocznika są obserwacyjnymi badaniami retrospektywnymi. W badaniu Ibrahim 2011 dane pochodziły z innych badań klinicznych, a w badaniu Kantarjian 2007. od pacjentów leczonych imatynibem w jednym z ośrodków w Stanach Zjednoczonych;
- wyniki uzyskane w badaniu Ibrahim 2011 dla hydroksymocznika dotyczą grupy chorych w drugiej linii leczenia, ale po nieskuteczności interferonu alfa, a nie imatynibu. W analizowanej kohorcie pacjentów (N=246) 117 (47,4%) pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem. Dodatkowym ograniczeniem badania jest fakt, że do analizy włączono pacjentów z CML w fazie przewlekłej bez względu na obecność chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL;
- do badania Kantarjian 2007 włączono 420 pacjentów z Ph+ PBSz w fazie przewlekłej (n=321), fazie akceleracji (n=161) lub fazie kryzy blastycznej (n=92), którzy przegrali terapię imatynibem. Dane dotyczące stosowania hydroksymocznika dostępne były jednak jedynie dla CML w fazie przewlekłej (12 [20%] w grupie „inne leczenie”). Dodatkowo nie raportowano danych dla dużej grupy pacjentów CML w fazie przewlekłej CML (N=217) na skutek jednoznacznej oporności na leczenie lub nawrotu choroby;
- Ograniczeniem w możliwości wykonania analizy w docelowej populacji chorych jest również brak danych dotyczących przeciwwskazań do stosowania dasatynibu i nilotynibu w badaniach Ibrahim 2011, Kantarjian 2007 i Cortes 2011;
- w raporcie NICE 2016 oceniającym bosutynib we wskazaniu zgodnym z ChPL zwrócono uwagę, że czas przeżycia całkowitego pacjentów stosujących bosutynib jako ostatnią linię leczenia będzie krótszy niż w przypadku pacjentów stosujących bosutynib w ramach II linii leczenia. Ze względu na fakt, że nie przeprowadzono oceny przeżycia dla populacji zgodnej z zarejestrowaną dla preparatu Bosulif, jedyne dostępne wyniki OS dla ogólnej populacji w badaniu Cortes (II i III linia leczenia) należy interpretować z ostrożnością;
- w dokumencie NICE zwrócono również uwagę, że w badaniu Cortes 2011 brak jest danych dotyczących stosowanej farmakoterapii u pacjentów po przerwaniu terapii bosutynibem, co wpływa na niepewność co do długoterminowych efektów z badania Cortes 2011, ponieważ dodatkowe zabiegi otrzymywane przez część badanej populacji mogły mieć wpływ na przeżycie. NICE podkreśliło, że około 45% osób biorących udział w badaniu Cortes 2011 otrzymało "terapię przeciwnowotworową" (definicja nie była dostępna) po zaprzestaniu leczenia bosutynibem, a 13% z tych osób otrzymała hydroksymocznik (który został włączony do grupy terapii przeciwnowotworowej). Ponadto NICE stwierdził, że nie było pewności czy w praktyce klinicznej czas trwania leczenia bosutynibem w badaniu Cortes 2011, w którym pacjenci mogli otrzymać dalsze aktywne zabiegi, odzwierciedlałby czas trwania leczenia bosutynibem stosowanym w ostatniej linii;

- w badaniach Ibrahim 2011 i Kantarjian 2007 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika u chorych z CML.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*)

-
-

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 130 002 PLN (3 x 43 334 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

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił dwie analizy:

- analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania bosutynibu z dasatynibem i nilotynibem (zakładając porównywalną skuteczność tych technologii);
- analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem.

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty leków (bosutynib, dasatynib, nilotynib i hydroksymocznik);
- koszty monitorowania związane z leczeniem (bosutynib, dasatynib, nilotynib). Nie uwzględniono kosztów monitorowania związanych z podaniem hydroksymocznika;
- koszty związane z opieką końca życia, został uwzględniony tylko w analizie CUA;
- koszty leczenia działań niepożądanych po leczeniu bosutynibem, został uwzględniony tylko w analizie CUA. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z podaniem hydroksymocznika.

Wyniki CMA

Analiza w wariacie uwzględniającym instrument podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą ok. [redacted] i są najniższe

spośród wszystkich rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym terapii – o ok. [redacted] od dasatynibu i ok. [redacted] od nilotynibu. Natomiast w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej analiza wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą ok. [redacted] i są najwyższe ze wszystkich rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym terapii – o ok. 24,8 tys. PLN od dasatynibu i ok. 4,3 tys. PLN od nilotynibu.

Wyniki CUA

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy stosowanie bosutynibu zamiast hydroksymocznika (który należy rozumieć jako BSC) w każdym z trzech modeli (odpowiadały one poszczególnym fazom białaczki: przewlekłej, akceleracji, kryzy blastycznej) jest droższe, ale skuteczniejsze:

- faza przewlekła:
 - CUR bosutynibu – 196 775,49 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS);
 - CUR BSC – 932,02 PLN/QALY;
 - ICUR – 120 684,52 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS);
- faza akceleracji:
 - CUR bosutynibu – 123 185,81 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS);
 - CUR BSC – 4 229,09 PLN/QALY;
 - ICUR – 182 868,57 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS);
- faza kryzy blastycznej:
 - CUR bosutynibu – 113 347,76 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS);
 - CUR BSC – 9 374,97 PLN/QALY;
 - ICUR – 160 034,18 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS).

Powyższe wyniki wskazują, że przy uwzględnieniu RSS stosowanie bosulifu w miejsce hydroksymocznika jest efektywne kosztowo w fazie przewlekłej, natomiast dla fazy akceleracji i kryzy blastycznej wartość ICUR była powyżej progu opłacalności.

Przy przyjęciu powyższych wartości ICUR ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- faza przewlekła:
 - opakowanie 100 mg – 2 854,98 PLN;
 - opakowanie 500 mg – 14 274,95 PLN;
- faza akceleracji:
 - opakowanie 100 mg – 1 820,40 PLN;
 - opakowanie 500 mg – 9 102,03 PLN;
- faza kryzy blastycznej:
 - opakowanie 100 mg – 2 064,24 PLN;
 - opakowanie 500 mg – 10 312,25 PLN.

Ograniczenia analizy

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

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych oszacowań jest założenie przez wnioskodawcę takiej samej skuteczności klinicznej bosutynibu jak dasatynib/nilotynib. Założenie to zostało oparte na podstawie zestawienia wyników badań jednoramiennych. Należy jednak stwierdzić, że brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami. Podobnie wskazał CADTH oraz pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review), którzy zwracili uwagę, że podobny efekt technologii należy wykazać przez badanie z randomizacją lub odpowiednio przeprowadzoną metaanalizę sieciową. W przypadku Bosulifu, brak jest bezpośrednich lub pośrednich dowodów naukowych, potwierdzających założenia podobnej skuteczności pomiędzy bosutynibem i dasatynibem lub nilotynibem. Dodatkowo zaznaczono, że bosutynib ma inny profil toksyczności niż obecnie dostępne TKI.

W ramach analizy użyteczności kosztów wnioskodawca nie przedstawił jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Nie podjął żadnej próby oszacowania niepewności wyników, poprzez testowanie wpływu parametrów dotyczących skuteczności klinicznej, których niepewność oszacowania jest największa, a także pozostałych parametrów mających istotny wpływ na wynik analizy ekonomicznej.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- w oszacowaniu udziału chorych leczonych TKI drugiej generacji w ramach II i III rzutu oraz czasu trwania terapii wykorzystano opinie 4 ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w kraju w leczeniu CML;
- przedstawiony przez wnioskodawcę model uwzględnia przejście choroby ze stanu CP do AP i BP w sytuacji braku efektu leczenia, jednak w przypadku uzyskania odpowiedzi hematologicznej pacjenci ze stanu AP, BP mogą przejść do fazy przewlekłej, co nie zostało uwzględnione w strukturze modelu. Na potwierdzenie można przytoczyć dane z badania Cortes 2011, w którym 55,1% pacjentów w fazie akceleracji i 28,3% pacjentów w fazie blastycznej przeszło do fazy przewlekłej. Modele CP i AP/BP nie są dostosowane do zapisów uzgodnionego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest nie uwzględnienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego: brak skuteczności leczenia po 3 miesiącach stosowania leku (brak remisji hematologicznej, brak remisji cytogenetycznej mniejszej), stan sprawności 3-4 według WHO, brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL >1%, znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- w modelu nie uwzględniono przeszczepu komórek krwiotwórczych jako stanu zdrowia mogącego wystąpić u pacjentów po zastosowaniu bosutynibu albo hydroksymocznika. Należy podkreślić, że sam przeszczep został umiejscowiony w opisie programu jako jeden z celów leczenia w programie lekowym: „Jeżeli nie zostało to jeszcze zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku” oraz „znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniodawcy” stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego. Przeszczep komórek został uwzględniony jako stan zdrowia w modelu ekonomicznym dla bosutynibu złożonym do takich agencji oceny technologii medycznych jak NICE, pCODR i SMC;
- modelowanym efektem klinicznym jest przeżycie całkowite u pacjentów leczonych bosutynibem, w przypadku pacjentów leczonych hydroksymocznikiem nie modelowano efektu leczenia. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutynibem zostało ustalone na

podstawie indywidualnych danych pacjentów pochodzących z badania Cortes 2011. Wnioskodawca dopasował parametryczny rozkład prawdopodobieństwa do krzywej Kaplana-Meiera obrazującej przeżycie całkowite pacjentów leczonych bosutynibem. Efekt leczenia z badania Cortes 2011 zaobserwowany w ciągu około 24 miesięcy ekstrapolowano w modelu ekonomicznym na okres 50 lat, a więc znacznie poza horyzont badania, przy czym nie ma przesłanek w postaci dowodów naukowych mówiących o tak długim utrzymywaniu się efektów terapii;

- wnioskodawca nie przedstawił informacji czy analogicznie do analiz ekonomicznych składanych w NICE i SMC, u pacjentów w fazie przewlekłej wykorzystano korelację MCyR z przeżyciem całkowitym (OS). W ocenie SMC i NICE istnieją wątpliwości czy korelację pomiędzy MCyR i przeżyciem całkowitym zaobserwowaną w populacji leczonej TKI w ramach drugiej linii (dane na podstawie badania Jabbour 2009), można przełożyć na populację pacjentów która będzie otrzymywać bosutynib w ramach ostatniej linii. Zdaniem NICE czas przeżycia całkowitego pacjentów stosujących bosutynib jako ostatnią linię leczenia będzie krótszy niż w przypadku pacjentów stosujących bosutynib w ramach II linii leczenia. W związku z czym istnieje duża niepewność w przypadku wykorzystania danych z badania Jabbour 2009 w celu estymowania przeżycia całkowitego pacjentów z CML w fazie przewlekłej leczonych bosutynibem w ramach ostatniej linii;
- na niepewność szacowania przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bosutynibem na podstawie danych z badania Cortes 2011 wpływa fakt, że część pacjentów po zakończeniu leczenia bosutynibem nadal mogła otrzymywać aktywne leczenie (około 45% osób biorących udział w badaniu Cortes 2011 otrzymało "terapię przeciwnowotworową" po zaprzestaniu leczenia bosutynibem, a 13% z tych osób otrzymała hydroksymocznik);
- w modelu odnoszącym się do hydroksymocznika nie została zaimplementowana skuteczność kliniczna w populacji docelowej tj.: populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyłącznie imatynibem albo imatynibem i pozostałymi TKI drugiej generacji (dasatynib i nilotinib), z obecnością chorób współistniejących, historią nietolerancji TKI lub opornością na mutacje BCR-ABL, dla których pozostałe zatwierdzone TKI uznano za niewłaściwe produkty lecznicze;
- wnioskodawca nie wskazał precyzyjnie w opisie modelu na podstawie jakiej populacji uwzględniono w modelu skuteczność kliniczną bosutynibu, czy była to ogólna populacja opisana w publikacji Cortes 2011 i niezaakceptowana przez EMA (tj.: populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu), na co wskazywać mogłyby przypisy wnioskodawcy w analizie ekonomicznej, czy była to populacja uwzględniona w analizie ekonomicznej ocenianej przez NICE, SMC (tj.: populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w trzeciej linii w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej);
- skuteczność kliniczną (wyrażoną OS) hydroksymocznika w fazie przewlekłej ustalono na podstawie danych z raportu NICE TA241 (Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML)). W przypadku kolejnych faz choroby, ze względu na brak danych, arbitralnie przyjęto wartości przeżycia całkowitego. Żadna z powyższych wartości nie odpowiadała populacji docelowej. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej charakterystyki populacji stosującej hydroksymocznik w celu ustalenia różnic względem populacji z "niezaspokojonymi potrzebami medycznymi" stosującej bosutynib.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywotnym horyzoncie czasowym są obarczone dużą niepewnością, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne. W ramach obliczeń własnych testowano wpływ horyzontu czasowego na wynik analiz ekonomicznych, dla horyzontu przyjęto wartości analogicznie do testowanych i opisanych w rekomendacji SMC (model CP – 5 letni horyzont, modele AP, BP – 2 letni horyzont):

- faza przewlekła:
 - CUR bosutynibu wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS;
 - CUR BSC wyniósł 2 459 PLN/QALY;
 - ICUR – [redacted]/QALY z RSS;
- Faza akceleracji:
 - CUR bosutynibu wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS;
 - CUR BSC wyniósł 4 174 PLN/QALY;
 - ICUR – [redacted] PLN/QALY z RSS;
- Faza kryzy blastycznej:
 - CUR bosutynibu wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS;
 - CUR BSC wyniósł 9 267 PLN/QALY;
 - ICUR – [redacted] PLN/QALY z RSS.

Powyższe wyniki wskazują, że nawet przy uwzględnieniu RSS omawiana technologia jest kosztowo nieefektywna. Skrócenie horyzontu czasowego spowodowało zmianę wnioskowania dla fazy przewlekłej.

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm).

Bosutynib vs TKI

Zgodnie z analizami wnioskodawcy urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku, zgodna z art. 13 powinna wynosić:

- 12 321,59 PLN – za dawkę 500 mg;
- 2 464,32 PLN – za dawkę 100 mg.

Bosutynib vs hydroksymocznik

Przy założeniach:

- dzienna dawka hydroksymocznika zgodna z modelem wnioskodawcy;
- dzienna dawka bosutynibu zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- koszt za opakowanie hydroksymocznika pochodzi z modelu wnioskodawcy (na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami);
- horyzont czasowy analizy wynosi 1 miesiąc;
- pod uwagę brane są jedynie bezpośrednie koszty leków;

to urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku, zgodna z art. 13 powinna wynosić:

- 84,43 PLN za dawkę 500 mg;
- 16,89 PLN za dawkę 100 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.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na sposób finansowania była tożsama z perspektywą wspólną. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych oraz monitorowania.

Analiza dla populacji ogólnej

Według wnioskodawcy roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana wynosi 37 chorych w 1. roku i 66 chorych w 2. roku analizy.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że w wariantcie z RSS lek Bosulif spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 0,3 mln PLN w I roku;
- 1,4 mln PLN w II roku.

Natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS lek Bosulif spowoduje spadek kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o:

- [redacted] PLN w I roku;
- [redacted] PLN w II roku.

Analiza dla populacji zawężonej gdzie komparatorem jest hydroksymocznik

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 6 chorych w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że stosowanie leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariancie bez RSS o:
 - 1,2 mln zł w I roku;
 - 1,2 mln zł w II roku.
- w wariancie z RSS o:
 - [redacted] w I roku;
 - [redacted] w II roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- wnioskodawca założył przejęcie przez bosutynib połowy (6 z 12) pacjentów leczonych hydroksymocznikiem (12 = 1,25% z 1000 chorych pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu leczonych w Polsce dasatynibem i nilotynibem). Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych hydroksymocznikiem na podstawie praktyki klinicznej jednego eksperta. W celu zwiększenia wiarygodności odnośnie liczby pacjentów leczonych hydroksymocznikiem należałoby zasięgnąć opinii większej liczby ekspertów;
- wnioskodawca założył stałą liczbę osób leczonych bosutynibem na poziomie 6 pacjentów w I i II roku refundacji. Biorąc pod uwagę dane NFZ dot. liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” w latach 2008 – 2016* (*dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – marzec): 1180 w 2008 r.; 2 291 w 2014 r.; 850 w 2016 r., oraz wartości rozliczonych jednostek dla produktów dasatynib i nilotynib w ramach programu lekowego „Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej” w latach 2012 – 2016* (*dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – marzec): dasatynib (21,9 mln w 2012 r.; 58,8 mln w 2015 r.; 13,0 mln w 2016 r.); nilotynib (22,9 mln w 2012 r.; 62,0 mln w 2015 r.; 15,3 mln w 2016 r.). należy przewidywać wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia bosutynibem w kolejnych latach refundacji;
- wnioskodawca założył przejęcie przez bosutynib 50% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem. Hydroksymocznik stanowi rodzaj terapii o charakterze BSC. Przy możliwości stosowania równorzędnie terapii aktywnej i BSC, prawdopodobnie 100% pacjentów przejdzie z terapii BSC (hydroksymocznikiem) na terapię aktywną (bosutynib) w ramach scenariusza nowego. Tym samym założenie wnioskodawcy odnośnie przejęcia przez bosutynib 50% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem jest mało prawdopodobne.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono alternatywne założenie dot. liczebności populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie analizy. Przyjęto, że w scenariuszu aktualnym 12 pacjentów jest

leczonych hydroksymocznikiem. Natomiast w ramach scenariusza nowego założono przejęcie przez bosutynib 100% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w 2-letnim horyzoncie, tj. 12 osób/rok.

Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia i prognozowanie liczebności pacjentów w 2-letnim horyzoncie wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez wnioskodawcę.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Bosulif w populacji pacjentów, u których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariancie bez RSS o:
 - 2,4 mln zł w I i II roku;
- w wariancie z RSS o:
 - ████████ w I i II roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo dla fazy akceleracji oraz fazy kryzy blastycznej. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności. Ze względu na ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, wnioskodawca mógłby również zaproponować instrument podziału ryzyka oparty o efekty zdrowotne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wybór komparatorów jest zgodny ze zdefiniowaną przez Wnioskodawcę populacją docelową i kryteriami włączenia do projektu uzgodnionego programu lekowego, należy jednak podkreślić, że populacja z wniosku refundacyjnego czyli pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (w II i dalszych rzutach leczenia CML) jest niezgodna z warunkowym wskazaniem rejestracyjnym. W polskiej praktyce klinicznej, nilotynib i dasatynib stosowane są zamiennie w II i III linii leczenia.

Pacjenci w II i III linii leczenia, którzy w dalszym ciągu mają możliwość zastosowania dasatynibu lub nilotynibu, stanowią populację pacjentów ze wskazaniem, które zostało przez EMA odrzucone ze względu na brak badań porównujących bosutynib z innymi TKI.

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 wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji - paliwizumabu (Synagis, grupa limitowa 1073.0).

Zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), określającym wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w 2015 roku, łączne koszty refundacji paliwizumabu wyniosły 21,6 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 16,2 mln PLN.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań 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 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- PALG 2013;
- Alberta Health Services (AHS) 2015;
- NICE 2016;
- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2016;
- European LeukemiaNet (ELN) 2013, 2015;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012.

W wytycznych PALG 2013 zawarto informację, że bosutynib należy stosować w przypadku gdy nie zalecane jest podawanie dasatynibu i nilotynibu z powodu występowania chorób współistniejących. Ponadto wytyczne NICE 2016 i AHS 2015 rekomendują stosowanie bosutynibu u chorych nietolerujących lub opornych na wszystkie inne TKI. Jednakże w wytycznych ELN 2013 (zaktualizowanych w 2015 r.) zaznaczono, że nie ma żadnych dowodów i konkretnych zaleceń dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma lub nawet trzema TKI. Tacy pacjenci tworzą niejednorodną grupę, w której można wyróżnić występowanie różnych przyczyn nawrotów choroby, takich jak niski poziom przestrzegania zaleceń lekarskich, występowanie skutków ubocznych czy oporności.

W wytycznych PALG 2013 oraz NICE 2016, jako technologię, która może być stosowana u pacjentów w ostatniej linii, u których pozostałe TKI nie są zalecane, u których rekomendowany jest hydroksymocznik.

W wytycznych PTOK 2013, NCCN 2016, PALG 2013, ELN 2013 (zaktualizowanych w 2015 r.) przedstawiono również zalecenia dla bosutynibu, który jest wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych wraz z nilotynibem i dasatynibem po niepowodzeniu terapii imatynibem stosowanym w I linii leczenia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów (w tym 2 zaktualizowane) odnoszących się do finansowania bosutynibu. Organizacje:

- NICE 2016;
- SMC 2015;
- CADTH 2015;
- HAS 2014;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013;

wydały pozytywną opinię dotyczącą refundowania bosutynibu ze środków publicznych. Jednakże NICE oraz SMC pierwotnie wydały decyzję negatywną. Pomimo pozytywnej rekomendacji podkreślano

niepewności co do skuteczności klinicznej w porównaniu do przyjętych komparatorów ze względu na brak badań porównawczych.

W 2 przypadkach proces nie zakończył się wydaniem rekomendacji:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2013 – produkt został wykluczony z oceny AWMSG z powodu negatywnej oceny NICE w roku 2013. Aktualnie AWMSG nie dokonało aktualizacji rekomendacji w związku ze zmianą stanowiska NICE dotyczącego finansowania preparatu Bosulif ze środków publicznych;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland 2013 – wnioskodawca nie przedstawiła dokumentacji HTA więc opłacalność tej technologii nie została udowodniona.

Żadna z agencji HTA nie rekomendowała terapii preparatem Bosulif dla populacji zgodnej z kryteriami kwalifikacji opisanymi we wnioskowanym programie lekowym.

Rekomendacje NICE, SMC, HAS oraz IQWiG wydano dla populacji docelowej zdefiniowanej jako pacjenci z „niezaspokojonymi potrzebami medycznymi” (ang. „*unmet medical need*”), u których inne inhibitory kinazy tyrozynowej nie zostały uznane za odpowiednie opcje leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bosulif jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 5 krajach występują ograniczenia finansowania preparatu Bosulif:

- Belgia:
 - obecność genu Bcr/Abl potwierdzona cytogenetycznie i poprzez analizę PCR;
 - brak mutacji T315I lub V299L (potwierdzone za pomocą analizy mutacyjnej);
 - po ≥ 1 inhibitorze kinazy tyrozynowej oraz gdy zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest odpowiednie;
 - wymagana uprzednia autoryzacja kasy chorych;
- Finlandia:
 - refundacja po okazaniu oświadczenia lekarskiego od lekarza uprawnionego do przepisania leku;
- Irlandia:
 - lek dostępny jedynie za pośrednictwem systemu "High-Tech", przepisywany przez lekarza na specjalnej receptce;
- Luksemburg:
 - obecność genu Bcr/Abl potwierdzona cytogenetycznie i poprzez analizę PCR;
 - brak mutacji T315I lub V299L (potwierdzone za pomocą analizy mutacyjnej);
 - po ≥ 1 inhibitorze kinazy tyrozynowej oraz gdy zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest odpowiednie;
 - wymagana uprzednia autoryzacja kasy chorych;
- Norwegia:

- o refundacja rozpatrywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjent płaci max. 2185 NOK, gdy koszty przekroczą ten limit poziom refundacji wynosi 100%.

Instrumenty podziału ryzyka stosowane są tylko we Włoszech. Wnioskowany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Grecja, Portugalia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.345.2016.9.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., Bosulif (bosutynib), tabl. powł., 500 mg, 28 szt. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Bosulif (bosutynib) kod EAN: 5909991056841, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Bosulif (bosutynib) kod EAN: 5909991056865, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Bosulif (bosutynib) kod EAN: 5909991056841, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Bosulif (bosutynib) kod EAN: 5909991056865, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”
3. Raport nr OT.4351.34.2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Bosulif (bosutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)” Analiza weryfikacyjna