



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 329/2017 z dnia 9 października 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Iclusig (ponatinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD10: C92.1) z obecnością chromosomu Filadelfia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Iclusig (ponatinib), we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD10: C92.1) z obecnością chromosomu Filadelfia, pod warunkiem stosowania leku jako trzeciej i kolejnej linii leczenia, przy obecności mutacji T315I.

Jednocześnie, podtrzymując swoje stanowisko z dnia 1 sierpnia 2016 roku i mając na uwadze rekomendację Prezesa AOTM z dnia 5 sierpnia 2016, Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie leku ICLUSIG (ponatinib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ponatynibem”.

Uzasadnienie

Przewlekła białaczka szpikowa jest nowotworową chorobą komórki macierzystej szpiku kostnego. Zapadalność wynosi około 1/100 000 osób. Faza przewlekła choroby może przejść w fazę przetłomu blastycznego, który przypomina ostrą białaczkę. W leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością chromosomu Filadelfia wykorzystywane są inhibitory kinazy tyrozynowej (imatynib, nilotynib i dazatynib), u wybranych chorych w fazie remisji wykonywane są również allogeniczne przeszczepy krwiotwórczych komórek macierzystych.

Lek Iclusig (ponatinib) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

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



Wniosek dotyczący oceny zasadności finansowania ponatinibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy pierwszego z powyższych wskazań. Skuteczność stosowania tego leku oceniano w badaniach jednoramiennych bez grupy kontrolnej. Utrudnia to ocenę skuteczności stosowania tego leku w porównaniu z leczeniem stosowanym standardowo. Najbardziej przydatne dla oceny skuteczności stosowania ponatinibu wyniki uzyskano w badaniu PACE. Wzięło w nim udział 477 chorych z białaczką szpikową z chromosomem Filadelfia. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dasatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I.

U chorych w fazie przewlekłej CML po 12 miesiącach terapii ponatinibem prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wynosiło 94%. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po 12 miesiącach terapii wynosiło 80%, natomiast po 2 i 3 latach, prawdopodobieństwo OS wynosiło odpowiednio 86% i 82%, natomiast PFS 67% i 61%. U chorych w fazie akceleracji CML po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo OS oraz PFS wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%. U chorych w fazie kryzy blastycznej CML po 12 miesiącach terapii OS oraz PFS wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ponatinibu to, przede wszystkim trombocytopenia (39%), neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Odnotowano również zdarzenia związane z niedrożnością naczyń u 23% spośród chorych biorących udział w badaniu PACE, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki. U 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% chorych. W komunikatach URPL, EMA i FDA wskazano na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatinibem. Podkreślono przy tym istotność oceny układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia ponatinibem i monitorowanie stanu pacjenta w trakcie terapii, w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wydaje się, zdaniem Rady, zadowalająca pod warunkiem wykluczenia z leczenia ponatinibem chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego i skłonnością do powikłań zakrzepowych. Rada zwraca zarazem uwagę na to, że w badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatinibem, co znacząco zmniejsza precyzję oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Szczegółową analizę weryfikacyjną efektywności kosztowej stosowania ponatinibu w Polsce przedstawiono w materiałach AOTMiT przygotowanych na posiedzenie w dniu 1 sierpnia 2016. Analiza ta wykazała, że pomimo zaproponowanego przez producenta instrumentu dzielenia ryzyka stosowanie

ponatinibu przekraczało, dla niektórych komparatorów, próg określony dla technologii efektywnych kosztowo. Z tego powodu Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT zalecała wprowadzenie bardziej korzystnego dla płatnika instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Finansowanie ponatinibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, bez żadnego instrumentu dzielenia ryzyka, jest zdaniem Rady problematyczne, zwłaszcza w świetle wcześniejszych propozycji RSS producenta.

Ocena wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych została przedstawiona w materiałach AOTMiT przygotowanych na posiedzenie w dniu 1 sierpnia 2016. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym finansowanie ponatinibu w ramach programu lekowego wiązałoby się (po uwzględnieniu proponowanego wówczas RSS) z kosztami inkrementalnymi wynoszącymi od około 10 mln złotych w pierwszym roku do około 20 mln złotych w trzecim roku finansowania.

Alternatywną technologię dla ponatinibu stanowić może, w niektórych sytuacjach klinicznych, transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych. W innych sytuacjach ponatinib może być technologią pomostową dla transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. W przypadku braku możliwości wykonania transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych alternatywę dla ponatinibu stanowi paliatywna chemioterapia (najczęściej hydroksymocznik). Efektywność kliniczna transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych jest stosunkowo wysoka, choć leczenie wiąże się z wystąpieniem ryzyka ciężkich powikłań ze zgonem chorego włącznie. Skuteczność stosowania paliatywnej chemioterapii uzależniona jest głównie od fazy choroby (przewlekła, akceleracja, kryza blastyczna): w przypadku kryzy blastycznej rokowanie jest u większości chorych leczonych paliatywnie zdecydowanie niepomyślne.

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLD.46434.4104.2017.AK z dnia 9.09.2017r., z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, raport nr: OT.434.34.2017 „Iclusig (ponatinib) we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD10: C92.1) z obecnością chromosomu Filadelfia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 6 października 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.