

Opinia nr 2/2017

z dnia 13 października 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 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.), **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Iclusig (ponatinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD10: C92.1) z obecnością chromosomu Filadelfia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

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 obecnością chromosomu Filadelfia, co znajduje swoje uzasadnienie w rekomendacjach refundacyjnych.

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.

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%. Najnowsze wyniki analizy z 37,3 miesięczną medianą okresu obserwacji wskazują, iż po 4 latach terapii OS oraz PFS wynosiły odpowiednio 77% oraz 56, natomiast po 5 latach 77% i 49%.

Odnosząc się do odpowiedzi na leczenie, 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, 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%).

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.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku icluisig (ponatinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD10: C92.1) z obecnością chromosomu Filadelfia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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. U większości (90-95%) chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w komórkach hematopoetycznych stwierdza się obecność nieprawidłowego chromosomu Filadelfia. Można więc uznać, za mniej więcej równoznaczne zdiagnozowanie CML oraz obecność chromosomu Filadelfia.

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.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

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

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ponatinib 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 i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono 1 badanie kliniczne oceniające skuteczność ponatinibu we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa, tj.:

- badanie PACE (Cortes 2013, oraz abstrakty konferencyjne: Cortes 2014, Cortes 2015, Cortes 2016, Cortes 2017) – jednoramienne badanie II fazy w którym wzięto 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).

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/mm³ dla CML-CP lub <100 000/mm³ dla AP/CML-BP, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) ≥1000/mm³ 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/mm³ lub 500/mm³ ≤ ANC <10 0/mm³;
- 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.

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%. Najnowsze wyniki analizy z 37,3 miesięczną medianą okresu obserwacji wskazują, iż po 4 latach terapii OS oraz PFS wynosiły odpowiednio 77% oraz 56, natomiast po 5 latach 77% i 49%.

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, u 14 (5%) brakiem skuteczności, u 26 (10%) wycofaniem zgody, u 6 (2%) decyzją lekarza, u 1 pacjenta stwierdzono noncompliance, zaś u 9 (3%) przyczyny były inne.

W zakresie odpowiedzi na leczenie uzyskano następujące wyniki:

- Populacja ogólna – 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 znacznej większości z nich (46% pacjentów) – zdiagnozowano całkowitą poprawę cytogenetyczną (CCyR). Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 mies. (zakres: 1,6 – 11,3 tyg.) (mediana czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięto do czasu zbierania danych do publikacji badania PACE). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 91%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. odpowiedź CHR uzyskało 94% chorych, z kolei MMR raportowano u 34% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 stwierdzono, odpowiednio u 21% oraz 15% pacjentów.

W przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 37,3 mies. utrzymanie odpowiedzi MCyR oraz MMR wskazano odpowiednio u 82% i 61% pacjentów. W przypadku 5-letniego okresu obserwacji w przypadku CP-CML skumulowane wskaźniki odpowiedzi były następujące: MCyR, 60%, CCyR, 54%, MMR 40% i MR4.5 24%. Wśród chorych, u których osiągnięto MCyR (n=148) lub MMR (n=108), prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi wynosiło 74% i 61%. Wskazano, że utrzymanie odpowiedzi było wysokie bez względu na zmniejszenie dawki w październiku 2013 r.

- Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI – spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 51% pacjentów. U znacznej większości z nich (40% pacjentów) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,8 – 11,3 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 90%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź CHR uzyskało 95% chorych, a MMR raportowano u 27% pacjentów. Odpowiedź molekularną w stopniu MR4.0 oraz MR4.5 stwierdzono, odpowiednio u 17% i 12% pacjentów.
- Pacjenci z obecnością mutacji T315I – spośród pacjentów z mutacją T315I, MCyR uzyskany przynajmniej raz w ciągu 12 miesięcy leczenia raportowano u 70% pacjentów, a u większości z nich (66%) zdiagnozowano CCyR. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 1,6 – 10,9 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MCyR wynosiło 100%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies., odpowiedź CHR uzyskało 91% chorych, MMR 56%, MR4.0 - 34%, zaś MR4.5 - 23% pacjentów.

Faza akceleracji (AP)

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 84% oraz 55%. Po 4 latach (mediana okresu obserwacji 37,3 mies.) prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 51%.

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.

W zakresie odpowiedzi na leczenie uzyskano następujące wyniki:

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

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

- Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI – spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 57% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,4 – 3,7 mies.), a prawdopodobieństwo jej utrzymania przez ≥ 12 wynosiło 47%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 34% chorych, z czego u większości (22% pacjentów) zdiagnozowano całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). MMR raportowano u 14% pacjentów, zaś odpowiedzi molekularne w stopniu zarówno MR4.0, jak i MR4.5 u 6% leczonych.
- Pacjenci z obecnością mutacji T315I – w grupie pacjentów z mutacją T315I, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. miesiąca terapii osiągnęło 50% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 0,6 miesiąca (zakres: 0,5 – 5,8 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR wynosiło ok. 54%. W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15 mies. MCyR uzyskało 56% chorych, z czego u większości (33% leczonych) stwierdzono CCyR. MMR raportowano u 22% pacjentów, natomiast żaden z leczonych nie osiągnął odpowiedzi molekularnych w stopniu MR4.0 oraz MR4.5.

Faza kryzy blastycznej

Po 12 miesiącach terapii prawdopodobieństwo przeżycie całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiło odpowiednio 29% oraz 19%. Dla 4-letniego okresu obserwacji raportowano medianę OS dla fazy przełomu blastycznego i Ph+ALL łącznie: 6,9 miesiąca (95%CI: 5,0; 9,2).

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.

W zakresie odpowiedzi na leczenie uzyskano następujące wyniki:

- Populacja ogólna – I-rzędowy punkt końcowy, tj. MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 31% [CI95% 20; 44] pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR wynosiła 4,1 tygodnie (zakres: 1,7-16,1 tyg.). Prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej odpowiedzi MaHR przez ≥ 12 miesięcy wynosiło 42%, a mediana czasu trwania odpowiedzi MaHR wynosiła 5 mies. (zakres: 1-20 mies.).

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

- Pacjenci z nietolerancją/opornością na inne leki z grupy TKI – spośród pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI, MaHR uzyskany przynajmniej raz do 6. mies. terapii osiągnęło 32% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia MaHR raportowana była łącznie dla pacjentów z opornością lub nietolerancją na inne TKI z CML-BP oraz ALL(Ph+) i wynosiła 0,9 miesiąca (zakres: 0,5 – 5,5 mies.). Roczne prawdopodobieństwo utrzymania wcześniej uzyskanej

odpowiedzi MaHR wynosiło ok. 58%. Odpowiedź MCyR uzyskało 18% chorych, z czego u większości (16% leczonych) stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną.

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

Bezpieczeństwo ponatynibu

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*) 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.

W publikacji Cortes 2013 wskazano, że w trakcie badania zmarło 18 pacjentów. Najczęstszą przyczyną śmierci była sepsa lub wstrząs septyczny (jeden pacjent z CML-AP, jeden z CML-BP oraz dwóch pacjentów ALL(Ph+)). Autorzy badania wskazali, że 5 zgonów było prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem (ponatinibem).

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

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

W populacji łącznej chorych na CML spośród niehematologicznych AE związanych z leczeniem do najczęściej występujących zdarzeń należały: wysypka (35%), sucha skóra (32%), ból brzucha (23%), ból głowy (19%), podwyższony poziom lipazy (18%), zmęczenie (18%), ból mięśni (17%), ból stawów (17%) oraz zaparcia (16%). U większości pacjentów charakteryzowały się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego (stopień ≤ 2), wyjątek stanowił podwyższony poziom lipazy, który u 11% chorych miał nasilenie ciężkie. Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji łącznej bez względu na fazę choroby to przede wszystkim trombocytopenia (39%) oraz neutropenia (19%) oraz anemia (13%). Hematologiczne AE w większości przypadków charakteryzowały się ciężkim nasileniem (≥ 3 . stopnia).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I;
- 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 zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

- badanie PACE to badanie jednoramienne bez porównania z aktywnym komparatorem,
- w badaniu (i publikacjach towarzyszących) część wyników, jak np. działania niepożądane ogółem dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej raportowano łącznie z wynikami chorych z ALL(Ph+),
- w badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem.

Efektywność technologii alternatywnych

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono publikację Nicolini 2017. Retrospektywne porównanie w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów, którzy otrzymali ponatinib (dane z badania PACE obejmujące pacjentów z mutacją T315I – zarówno z CML, jak i pacjentów z ostrą białaczką z obecnością chromosomu Filadelfia (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) oraz pacjentów, w których wykonano allo-STC (dane z rejestru European Bone Marrow Transplant). Stratyfikację wykonano w oparciu o fazę choroby CML oraz Ph+ ALL. Do analizy włączono wyniki 128 pacjentów z badania PACE oraz 56 osób, u których wykonano przeszczep. Większość stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (101 osób vs 27 z ostrą białaczką szpikową). Średnia wieku pacjentów z grupy otrzymującej ponatinib była wyższa, niż w grupie allo-SCT (53 vs 45 lat; $p=0,006$).

Zgodnie z wynikami publikacji stosowanie ponatynibu wiązało się ze statystycznie istotnymi różnicami w porównaniu z allo-SCT biorąc pod uwagę:

- przeżycie całkowite:
 - u pacjentów z przewlekłą fazą CML zmniejszał ryzyko wystąpienia zgonu o 63% – współczynnik ilorazu hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,37 (95% CI= 0,016; 0,84). Wyniki wykazały, że 24 i 48-miesięczny wskaźnik OS był znacznie wyższy u pacjentów, którzy otrzymali ponatynib, niż u których wykonano allo-SCT:
 - 24 miesiące: odpowiednio 84% vs 60,5%;
 - 48 miesięcy: 72,7% vs 55,8%,
 - u pacjentów w fazie kryzy blastycznej zwiększał ryzyko wystąpienia zgonu ponad dwukrotnie CML – HR=2,29 (95%CI=1,08; 4,82).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla fazy akceleracji.

Ocena konkurencyjności cenowej

Iclusig jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną ponatynib. Cena netto opakowania jednostkowego 45 mg á 30 tab. wskazana we wniosku to [REDAKTOWANO]. Wartość netto 3-miesięcznej terapii oszacowany przez wnioskodawcę jako koszt trzech opakowań leku (90 tab.) wynosi [REDAKTOWANO].

Z uwagi na tryb zlecenia, tj. RDTL i konieczność wykorzystania innych refundowanych opcji leczenia na wcześniejszych etapach, za komparatory dla ponatynibu należy uznać allo-SCT oraz BSC (hydroksymocznik).

Kwartalny koszt brutto ponatynibu wynosi [REDAKTOWANO]

Koszt leczenia alternatywnego z perspektywy NFZ to:

- 289 zł za kwartał dla BSC (hydroksymocznik)
- dla allo-SCT:
 - od dawcy alternatywnego – 274 617,66 PLN;
 - od rodzeństwa identycznego w HLA – 136 893,84 PLN.

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

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie analizy weryfikacyjnej dotyczącej omawianej technologii (AWA OT.4351.21.2016) na 146 pacjentów. Koszty dla ponatynibu zostały ustalone na identycznym poziomie jak w rozdziale dotyczącym konkurencyjności cenowej.

Koszt ponatynibu w ujęciu kwartalnym wynosi [REDAKTOWANO] mln zł, natomiast w ujęciu rocznym [REDAKTOWANO] mln zł. Koszty roczne należy rozumieć jako górne oszacowanie na podstawie liczby pacjentolat terapii ponatynibem w polskiej populacji pacjentów z CML, których rzeczywista realizacja wydaje się mało prawdopodobna.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania. Do wnioskowanej technologii odnoszą się one w następujący sposób:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 – ponatinib nie został wspomniany w rekomendacji;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2013 – u chorych z mutacją T315I niekwalifikujących się do allo-HCT należy uwzględnić zastosowanie ponatinibu w dawce 45 mg/d lub omacetaksyny;
- Alberta Health Services (AHS) 2017 – U pacjentów z mutacją T315I możliwa jest terapia ponatinibem;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – ponatinib nie został wspomniany w rekomendacji;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 – ponatinib stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją T315I lub pacjentów, dla których niewskazane jest zastosowanie innego TKI. Rekomendowana dawka Ponatinibu to 45 mg (większe dawki ponatinibu wiążą się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych);
- European LeukemiaNet (ELN) 2013 – W drugiej lub kolejnych liniach leczenia oprócz TKI, rekomendowane jest także stosowanie bosutinibu lub ponatinibu. Ponatinib (45 mg raz na

dobę) został zatwierdzony przez FDA w leczeniu pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie TKI;

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 – Ponatinib jako TKI trzeciej generacji jest zalecany u chorych na CML, u których występuje mutacja w genie T315I. Ze względu na zdarzenia nieporządane dawka leku powinna wynosić od 15- 30 mg dziennie.

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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.09.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4104.2017.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Iclusig (ponatinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD10: C92.1) z obecnością chromosomu Filadelfia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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 oraz raportu 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. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych