

## Opinia nr 10/2017

z dnia 1 grudnia 2017 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Iclusig (ponatynib), tabletki powlekane á 15 mg we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10 C91.0), 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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Iclusig (ponatynib), tabletki powlekane á 15 mg w całym zakresie zlecenia, czyli w ostrej białaczce limfoblastycznej Ph+ (ICD-10 C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Jednocześnie **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Iclusig (ponatynib), tabletki powlekane á 15 mg we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli u pacjentów z 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.

#### Uzasadnienie opinii

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów na skuteczność wnioskowanej interwencji w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0). Dostępne dowody naukowe wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli u pacjentów z 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.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii w populacji chorych na ALL(Ph+), co może być spowodowane faktem, że ALL, 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 jedynie jedno jednoramienne badanie II fazy (PACE), w którym wzięto udział 32

pacjentów z ALL(Ph+), odpowiadających populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym. Z uwagi na to, że badania dla technologii alternatywnych zostały przeprowadzone w populacjach pacjentów nieodpowiadających ściśle wnioskowanym wskazaniom, niemożliwa była ocena porównawcza ponatynibu względem tych technologii.

Wyniki badania PACE wskazują, że odpowiedź hematologiczną większą uzyskaną do 6. miesiąca terapii osiągnęło 41% pacjentów, a mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia tego punktu końcowego wynosiła 2,9 tyg. Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów w fazie przełomu blastycznego/Ph+ ALL wyniosła 6,9 miesiąca, a 2-letnie przeżycie całkowite oszacowane dla pacjentów ALL Ph+ wynosiło 18%.

Jednakże zwrócono uwagę na zdarzenia związane z niedrożnością naczyń krwionośnych, odnotowano je u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem.

Należy wskazać, że nie ma czynników predykcyjnych dla skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej I i II generacji, jednakże przy mutacji T3151 genu BCR-ABL są one nieskuteczne. Natomiast terapia ponatynibem wykazuje pewną skuteczność w populacji chorych z mutacją T3151 i ekspresją chromosomu Philadelphia, co czyni ją typową terapią personalizowaną dla tej grupy pacjentów. Jej zastosowanie daje chorym możliwość uzyskania remisji i szansę na przeszczep allogenicznych komórek macierzystych, dlatego też Prezes uważa za zasadne finansowanie tej terapii ze środków publicznych.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Iclusig (ponatynib), tabletki powlekane á 15 mg we wskazaniu ostro białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10 C91.0), 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 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Komórki blastyczne zasiedlają głównie krew i szpik (ostre białaczki limfoblastyczne, ALL) lub, rzadziej, głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne, LBL). Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania ALL, ale w niektórych protokołach przyjmuje się 25%. WHO klasyfikuje ostre białaczki limfoblastyczne wspólnie z chłoniakami limfoblastycznymi w jedną grupę „nowotwory z progenitorów układu limfocytowego”, przy czym rozdzielono postaci z linii B i T. Klasyfikacja immunofenotypowa ma podstawowe znaczenie praktyczne. Wśród genetycznych kryteriów ryzyka praktyczne znaczenia ma zidentyfikowanie postaci ALL z t(9;22) BCR-ABL1+ (Ph+), w której konieczne jest zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Zapadalność wynosi 1,6 na 100 tys. w USA i 1,3 w Europie. ALL stanowi 75% wszystkich białaczek u dzieci i 20% u dorosłych. Zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 rż. Postać z chromosomem Ph (Ph+) stanowi do 30% ALL.

U dorosłych remisje w ALL uzyskuje się w >70% przypadków, a przy stosowaniu intensywnego leczenia w >90%. Całkowite przeżycia 5-letnie dla pacjentów w wieku <30 lat 54%, 30-44 lat 35%, 45-60 lat 24%, >60 lat 13% (dane z lat 200-2005). U dorosłych z grup większego ryzyka z pierwszą całkowitą remisją, leczonych allo-HCT 45-50% (dane z lat 2000-2009).

Obecność genu Ph+ wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem, jednak wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), spowodowało w ostatnich latach przełom w leczeniu ALL Ph+ (CR >90%, 5-letnie przeżycie ~50%), z wyjątkiem postaci opornych na TKI.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W Polsce w leczeniu chorych z ALL (Ph+) refundacją ze środków publicznych objęto 2 preparaty należące do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib oraz dazatynib.

Imatynib, jako 1. linia leczenia, jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Dazatynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, jako terapia 2. linii.

Natomiast zgodnie z wnioskowanym wskazaniem ponatynib ma być stosowany u pacjentów u których wykorzystano wszystkie refundowane technologie medyczne. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Iclusig miałby być stosowany u pacjentów w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. Dlatego też aktualnie we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, komparatorami dla ocenianej technologii, są schematy chemioterapii Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon) oraz FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ponatynib wpływa na aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Iclusig zarejestrowany jest do stosowania u 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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do oceny efektywności omawianej technologii włączono 1 badanie dotyczące ponatynibu:

- PACE – jednoramienne, prospektywne badanie II fazy. Jakość metodologiczna oceniona została na 7/8 pkt wg skali NICE. Przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby. Do badania zrekrutowano 32 pacjentów z ALL(Ph+) z opornością lub brakiem tolerancji na dazatynib/nilotynib lub z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine-kinase inhibitor* - TKI). Mediana wieku dla pacjentów z ALL(Ph+) wynosiła 62 lata, zaś mediana czasu od diagnozy – 1,5 roku, z czego przez 1,2 roku pacjenci stosowali terapię TKI. W badanej próbie 26 chorych (81%) było uprzednio leczonych za pomocą  $\geq 2$  TKI, natomiast u pozostałych 6 (19%) stosowano uprzednio tylko 1 linię leczenia lekami z grupy TKI. 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), a dla chorych z ALL(Ph+) – 6 mies. (zakres 0,1 do 19);
- 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. natomiast dla pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP– 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2);
- 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 celu oceny skuteczności posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *objective response ratio* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- DCR – ang. *disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby;
- CR – ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
- PR – ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
- SD – ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
- CB – ang. *clinical benefit* – korzyść kliniczna;
- MaHR – ang. *major hematologic response* – odpowiedź hematologiczna większa uzyskana do 6. mies. badania. Definicja MaHR obejmowała uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub brak dowodów białaczki.
- CCyR – ang. *complete cytogenetic response* – pełna odpowiedź cytogenetyczna;
- MCyR – ang. *major cytogenetic response* – odpowiedź cytogenetyczna większa

Dodatkowo w celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk;
- NNT – ang. *number needed to treat* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił korzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNT, tym daną interwencję cechuje wyższa skuteczność;
- NNH – ang. *number needed to harm* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił niekorzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNH, tym daną interwencję cechuje gorsze bezpieczeństwo.

### Skuteczność

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu PACE prawdopodobieństwo rocznego przeżycia pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynosiło 40% (mediana 8 miesięcy), a roczne przeżycie wolne od progresji wynosiło 7% (mediana 3 mies.). Mediana OS dla pacjentów w fazie przełomu blastycznego/Ph+ ALL wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI 5,0-9,2), a 2-letni OS oszacowany dla pacjentów ALL Ph+ wyniósł 18%.

Pierwszorządowy punkt końcowy, czyli MaHR uzyskany do 6. miesiąca terapii osiągnęło 41% pacjentów (CI95%: 24; 59). Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia MaHR wynosiła 2,9 tyg. (zakres 1,6 do 24), natomiast mediana czasu trwania MaHR wynosiła 3 mies. (zakres: 2 do 14). Odsetek pacjentów z odpowiedzią hematologiczną utrzymaną przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 8%.

MCyR odnotowano u 47% leczonych, a CCyR u 38% chorych. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 1 mies. (0,9-3,7), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła – 3,7 mies. Odsetek pacjentów z MCyR utrzymaną przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 32%.

W badaniu PACE wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne były również w podziale na podgrupy pacjentów:

- ze stwierdzoną opornością na wcześniejsze leczenie TKI (większość chorych w badanej grupie (26 osób, 81%) było uprzednio leczonych za pomocą  $\geq 2$  TKI, natomiast u pozostałych (6 osób, 19%) stosowano uprzednio tylko 1 linię) lub u których wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane (N = 10);
- ze stwierdzoną obecnością mutacji T315I (N = 22).

Dodatkowo dostępne były również wyniki dla pacjentów leczonych uprzednio za pomocą 2 TKI, niezależnie od obecności mutacji (N = 14).

Jednakże, z uwagi na bardzo niewielką liczebność próby, wyniki te obarczone są wysokim ryzykiem błędu losowego. W przypadku wszystkich ocenianych rodzajów odpowiedzi - lepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu terapii TKI. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatynibem u chorych z ALL (Ph+) w podziale na subpopulacje przedstawiały się następująco:

- pacjenci po niepowodzeniu TKI:
  - MaHR odnotowano u 50% leczonych (n=5);
  - MCyR odnotowano u 60% leczonych (n=6);
  - CCyR odnotowano u 50% leczonych (n=5);
- pacjenci z mutacją T315I:
  - MaHR odnotowano u 36% leczonych (n=8);
  - MCyR odnotowano u 41% leczonych (n=9);
  - CCyR odnotowano u 32% leczonych (n=7);
- pacjenci leczeni uprzednio 2 TKI:
  - MaHR odnotowano u 36% leczonych (n=5);
  - MCyR odnotowano u 43% leczonych (n=6);
  - CCyR odnotowano u 36% leczonych (n=5).

Dane na temat przerywania terapii odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w populacji ALL(Ph+) wynosiła 6 mies. (zakres 0,1 do 19). W tym okresie terapię ponatynibem przerwało 31 pacjentów (97%), z czego u 17 chorych (53%) spowodowane to było progresją choroby, u 5 pacjentów (16%) zgonem, u 4 osób (12%) brakiem skuteczności, zaś u pozostałych: wystąpieniem zdarzeń

niepożądanych (2 pacjentów), decyzją lekarza (1 pacjent), wycofaniem zgody (1 pacjent) oraz innymi przyczynami (1 pacjent).

#### *Dodatkowa analiza skuteczności*

Publikacja Nicolini 2017 stanowi retrospektywne porównanie w zakresie OS wśród pacjentów, którzy otrzymali ponatinib (dane z badania PACE obejmujące pacjentów z mutacją T315I – zarówno z CML, jak i Ph+ ALL) oraz pacjentów, w których wykonano allo-SCT (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 istotnie statystycznie wyższa, niż w grupie allo-SCT (53 vs 45).

Wśród pacjentów z ALL Ph+ w grupie otrzymującej ponatinib OS był istotnie statystycznie krótszy niż w przypadku pacjentów po allo-SCT – HR=2,77 (95%CI=0,73; 10,56).

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z fazą kryzy blastycznej CML (wzrost liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę) po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2). Mediana okresu obserwacji w populacji łącznej (razem z przewlekłą białaczką szpikową: CML-CP oraz CML-AP) wynosiła 27,9 mies., co odpowiada 659 pacjento-latam terapii ponatynibem. Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events - AE) z podziałem na zdarzenia raportowano osobno dla chorych ALL(Ph+) po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (0,1 do 19 mies.).

AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów z ALL leczonych ponatynibem, z czego u 79% były to zdarzenia związane z leczeniem, u 63% zdarzenia prowadzące do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii. Całkowite zaprzestanie terapii ponatynibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 14% leczonych, natomiast u pozostałych była ona kontynuowana. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 83% leczonych.

Pośród pacjentów z ALL(Ph+) najczęściej występującymi niehematologicznymi AE związanymi z leczeniem były: sucha skóra, wysypka, zaparcia, ból w jamie brzusznej, ból głowy, zmęczenie oraz wzrost poziomu lipazy. W większości miały one charakter łagodny (stopień 1.) lub umiarkowany (stopień 2.). Najczęściej notowanymi niehematologicznymi AE w stopniu  $\geq 3$ . były: podwyższony poziom lipazy (6%) oraz ból brzucha (6%). Hematologiczne zdarzenia niepożądane w większości przypadków miały charakter ciężki. Najczęściej obserwowanymi AE w stopniu 3. były przypadki neutropenii (12%), anemii (12%), trombocytopenii (6%) oraz gorączki neutropenicznej (6%).

Dodatkowo, szczegółowej analizie poddano zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, które odnotowano u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów (najczęściej dławica piersiowa, zawał serca oraz choroba niedokrwienna serca); zdarzenia związane z niedrożnością naczyń mózgowych (najczęściej udar) odnotowano u 7,3% chorych; zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi u 6,9% pacjentów, zaś zdarzenia żyłne u 5,1% uczestników badania.

Zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych ponatynibem zostało wskazane w wytycznych klinicznych NCCN 2014, rekomendacjach finansowych PBAC 2015, SMC 2015 oraz publikowanych komunikatach na stronach URPL, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, EMA i FDA. Podkreślono przy tym istotność oceny układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem i monitorowanie stanu pacjenta w trakcie terapii, w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

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*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest randomizowanych badań klinicznych przedstawiających skuteczność wnioskowanej interwencji;
- w badaniu PACE nie oceniano jakości życia pacjentów leczonych ponatynibem, co jest istotne w kontekście wysokich odsetków działań niepożądanych.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską liczebnością prób – w badaniu dla ponatynibu wzięło udział 32 pacjentów z ALL(Ph+);
- wyniki dla niektórych punktów końcowych (AE ogółem) pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z wynikami chorych w fazie kryzy blastycznej CML;
- przedstawione wyniki wykazały 40% prawdopodobieństwo rocznego przeżycia pacjentów w ogólnej populacji ALL Ph+ (pacjenci z kohorty po niepowodzeniu terapii dazatynibem/nilotynibem oraz z mutacją T315I). Wyniki dla wydzielonej subpopulacji pacjentów z mutacją T315I (stanowiącej 69% pacjentów ALL Ph+ włączonych do badania) wykazały zbliżone prawdopodobieństwo rocznego przeżycia w porównaniu z populacją ogólną, jednakże już ok. 16 mies. obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia dla tej subpopulacji wynosiło 0%. W przypadku populacji po niepowodzeniu terapii dazatynibem/nilotynibem prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów ok. 16 mies. wyniosło ok. 38%;
- nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, u których przed włączeniem do badania przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych (28% populacji ALL Ph+) (w badaniu PACE);
- w publikacji Cortes 2013 nie określono czasu, w jakim miały być uzyskane drugorzędowe punkty końcowe.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Ze względu na fakt, że żadne z odnalezionych badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) i obecności chromosomu Filadelfia (jak wskazano wcześniej obecność Ph+ wiąże się ze złym rokowaniem), dlatego też odstąpiono od przedstawienia wyników badań oceniających schematy chemioterapii hyper-CVAD i FLAM.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Kwartalny koszt ponatynibu (brutto), oszacowany zgodnie ze złożonym wnioskiem wynosi ██████████ zł. łączny kwartalny koszt stosowania ponatynibu, uwzględniający koszt hospitalizacji i monitorowania, określono na ██████████ zł. Natomiast łączny koszt stosowania komparatora, tj. chemioterapii FLAM i hyper-CVAD, oszacowano na 130 308,15 zł. Nie uwzględniono kosztów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych.

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

Liczebność populacji docelowej została zaczerpnięta z analizy weryfikacyjnej, która dotyczyła zastosowania leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. Gdzie liczebność populacji docelowej określona została w relacji do liczebności populacji pacjentów z ALL leczonych dazatynibem. Wynosiła ona 16 pacjentów.

Kwartalny koszt związany ze stosowaniem ponatynibu z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia kosztów monitorowania i hospitalizacji, został oszacowany na [REDAKTOWANO] mln zł. Ten sam koszt po uwzględnieniu kosztów monitorowania i hospitalizacji wyniósł [REDAKTOWANO] mln zł.

Roczny koszt związany ze stosowaniem ponatynibu z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia kosztów monitorowania i hospitalizacji, został oszacowany na [REDAKTOWANO] mln zł. Ten sam koszt po uwzględnieniu kosztów monitorowania i hospitalizacji wyniósł [REDAKTOWANO] mln zł.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania, zgodnie z którymi:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 – w leczeniu ALL Ph+ ALL stosuje się protokoły ALL-3 (młodzież i młodzi dorośli, wg NCCN 15-39 lat) oraz ALL-4 (dorośli, w podziale na <65 rż. i powyżej). Stosuje się chemioterapię oraz kortykosteroidy, zawsze w skojarzeniu z TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib, ponatynib). Pacjenci nieopowiadający na leczenie lub doświadczający wznowy powinni przejść ocenę mutacji BCR-ABL1. Ponatynib może zostać zastosowany w przypadku stwierdzenia mutacji T315I. Wśród terapii stosowanych po niepowodzeniu lub wznowie wytyczne wymieniają także bosutynib, blinatumomab, a w przypadku B-ALL inotuzumab z ozogamycyną i tisagenlecleucel.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 – dorośli z Ph+ ALL powinni być leczeni w pierwszej kolejności imatynibem lub TKI drugiej generacji oraz chemioterapią. W przypadku wznowy należy ocenić mutację BCR-ABL1, a następnie zastosować TKI nowszej generacji. Pacjenci którzy utracili odpowiedź podczas stosowania imatynibu, mogą odpowiedzieć na dazatynib lub nilotynib, a w przypadku pacjentów z mutacją T315I na ponatynib. Ponatynib jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla tych pacjentów.
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2012 – u chorych na ALL Ph+ obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-SCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-SCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI. W Polsce aktualnie stosuje się program oznaczony akronimem PALG ALL6. W przypadku braku wystąpienia remisji zalecane jest podanie dazatynibu lub prednizonu.

## Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5193.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Iclusig (ponatynib), tabletki powlekane á 15 mg we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10 C91.0), 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 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 385/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Iclusig (ponatynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ oraz raportu nr OT.422.7.2017 Iclusig (ponatynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10 C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.