



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Scemblix (asciminib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową
(ICD-10 C 92.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.1.2023

Data ukończenia: 30 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

4,5MR	odpowiedź molekularna z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (ang. 4,5 molecular response)
4MR	odpowiedź molekularna z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (ang. 4 molecular response)
ACA	dotatkowe nieprawidłowości chromosomalne (ang. additional chromosomal abnormalities)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. Akaike Information Criterion)
AKL	analiza kliniczna
Allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant)
Allo-SCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cell transplant)
AMSTAR	skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	faza akceleracji (ang. accelerated phase)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCEMBL	akronim randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego zastosowania asciminibu w porównaniu z bosutyningiem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. Bayesian Information Criterion)
BP	faza kryzy blastycznej (ang. blast phase)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIF	funkcja incydentów skumulowanych (ang. cumulative incident function)
CML	przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)
CP	faza przewlekła (ang. chronic phase)
CTCAE	wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DMR	głęboka odpowiedź molekularna (ang. deep molecular response)

DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa) (ang. deterministic sensitivity analysis)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. evidence based medicine)
ECOG	skala do oceny stanu sprawności pacjentów (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych (ang. event-free survival)
ELN	European Leukemia Net
ELTS	European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMR	wczesna odpowiedź molekularna (ang. early molecular response)
EPAR	European Public Assessment Report;
EQ-5D-5L	5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. EuroQoL 5-Dimension 5-Level)
ESS	szacowana wielkość próby (ang. estimated sample size)
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
FAS	pełen zestaw analizy (ang. full analysis set)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. fluorescent in situ hybridization)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu b (ang. hepatitis b virus)
HCRU	zasoby opieki zdrowotnej (ang. healthcare resource utilization)
HR	hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka, iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	skala międzynarodowa (ang. international scale)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	estymator Kaplana–Meiera
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCI	dolna granica przedziału ufności (ang. lower confidence interval)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. matching adjusted indirect comparison)
MAP	program kontrolowanego dostępu (ang. managed access program)
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDASI-CML	MD Anderson Symptom Inventory for Chronic Myeloid Leukemia

MeSH	język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (ang. medical subject headings)
mg	miligram
ml	mililitr
MMR	większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response)
MMRM	modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed-effects models for repeated measurements)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych wg Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	całkowite przeżycie (ang. overall survival)
p	wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCR	badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. partial cytogenetic response)
Perspektywa płatnika publicznego	perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
Peto OR	iloraz szans obliczany metodą Peto (ang. Peto odds ratio)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PGIC	ogólne wrażenie zmiany przez pacjenta (ang. patient's global impression of change)
Ph	chromosom Philadelphia (ang. Philadelphia chromosome)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO	populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyn k (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLT	całkowita liczba płytek krwi (ang. platelets)
PO	poziom odpłatności
PPT	pacjenci wcześniej leczeni ponatyn bem
PRISMA	Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz (ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)

PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
qPCR	badanie ilościowe metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. quantitative polymerase chain reaction)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu (ang. relapse-free survival)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFS	przeżycie bez transformacji (ang. transformation-free survival)
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
UCI	górną granicę przedziału ufności (ang. upper confidence interval)
UCZ	urzędowa cena zbytu
ULN	górną granicę normy (ang. upper limit of normal)
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI-CML	Kwestionariusz Upośledzenia Wydajności Pracy i Aktywności (ang. Work Productivity and Activity Impairment)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.01.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2134.2022.17.PRU
PLR.4500.2135.2022.18.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Scemblix, *Asciminibum*, Tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN:07613421131616;
 - Scemblix, *Asciminibum*, Tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623;
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4, Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.01.2023 r., znak PLR.4500.2134.2022.17.PRU, PLR.4500.2135.2022.18.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.01.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Scemblix, *Asciminibum*, Tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN:07613421131616,
- Scemblix, *Asciminibum*, Tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.02.2023 r., znak OT.423.1.1.2023.2.IT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.03.2023 r. pismem z dnia 15.03.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]. Kraków, październik 2022.
- Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Kraków, październik 2022.
- Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Kraków, październik 2022.
- Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Kraków, wrzesień 2022.
- Scemblix® (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. [REDACTED]. [REDACTED]. Kraków, czerwiec-wrzesień 2022

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Scemblix, <i>Asciminibum</i>, Tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN:07613421131616; Scemblix, <i>Asciminibum</i>, Tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623;
Kod ATC	L01EA06
Substancja czynna	Asciminib
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Asciminib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej ABL/BCR::ABL1. Asciminib hamuje działanie kinazy ABL1 w białku fuzyjnym BCR::ABL1 i jest ukierunkowany swoiście na kieszeń mirystoilową ABL.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”, tj. leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego¹	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); wiek powyżej 18 roku życia; stan ogólny 0-2 według WHO; świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, u których występuje oporność lub nietolerancja na imatynib i oporność albo nietolerancja leczenia którymkolwiek inhibitorem drugiej generacji. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni asciminibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania asciminibu zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty); AspAT, AIAT; kreatynina; bilirubina, lipaza; badanie cytogenetyczne szpiku lub ilościowe badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL; badanie mutacji domeny kinazy ABL (opcjonalnie) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie); badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie).
Kryteria wyłączenia z leczenia w programie	<p>Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> pojawienie się objawów nadwrażliwości na asciminib; utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; stan sprawności 3-4 według WHO; brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku; brak redukcji BCR-ABL1 do < 1% po 12 miesiącach leczenia [IS];

¹ Komentarz analityka Agencji: z uwagi na objętość programu lekowego, zdecydowano o przedstawieniu jedynie kryteriów kwalifikacji do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową asciminibem.

	6) wykonanie zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji; 8) ciąża; 9) karmienie piersią.
Czas leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inh bitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji, jeśli stwierdza się oporność na te leki. W przypadku nietolerancji na którykolwiek inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji można zastosować asciminib jako kolejny inhibitor.
Dawkowanie wg zapisów w programie lekowym	Zalecana dawka początkowa asciminibu wynosi 40 mg dwa razy na dobę w około 12-godzinnych odstępach. Modyfikacje dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia asciminibem	Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni): <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty); 2) AspAT, AlAT; 3) kreatynina; 4) bilirubina, lipaza Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR (BCR-ABL <1% [IS]*(MR2)) a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.*
Dawkowanie wg ChPL	Zalecana dawka wynosi 40 mg dwa razy na dobę w przybliżeniu co 12 godzin.

Źródło: ChPL Scemblix

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 czerwca 2022 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 sierpnia 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Scemblix jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dodatkowe monitorowanie: symbol czarnego trójkąta

Źródło: ChPL Scemblix

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Scemblix nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Scemblix, <i>Asciminibum</i>, tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., [redacted] • Scemblix, <i>Asciminibum</i>, tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy

Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym, niemniej jest zawężone. Wg ChPL Scemblix wskazany jest do stosowania po uprzednim leczeniu co najmniej 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej, bez względu na ich generację. Tymczasem zgodnie z zapisami PL asciminib ma być stosowany po wcześniejszym leczeniu imatynibem (inhibitor I generacji) i inhibitorem drugiej generacji (obecnie finansowane są: dazatynib, nilotynib i bosutynib). Oznacza to, że asciminib nie będzie mógł być stosowany u chorych leczonych ponatynibem, który jest inhibitorem III generacji, aktualnie refundowanym w PL B14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”.

Grupa limitowa

Założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10 C 92.1 – przewlekła białaczka szpikowa

Definicja

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. myeloproliferative neoplasms, MPN), których istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.

Źródło: AWA OT.4351.34.2016, *Bosulif (bosutynib)*

Epidemiologia

CML stanowi około 15% wszystkich białaczek, a zapadalność CML na całym świecie szacowana jest na 0,8 przypadku na 100 000 osób. W 2019 roku na wszystkie białaczki szpikowe w Polsce zachorowało 669 mężczyzn i 571 kobiet.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (dostęp: 1.03.2023 r.);

https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/chronic-myeloid-leukemia-level-4-cause (dostęp: 1.03.2023 r.)

Etiologia i patogenez

Rozwój przewlekłej białaczki szpikowej (CML) jest związany pojawieniem się wzajemnej translokacji chromosomalnej (9;22)(q34;q11). W wyniku wymiany fragmentów chromosomów 9 i 22 powstaje skrócony chromosom 22 — chromosom Philadelphia (Ph), który niesie nowy gen, kodujący konstytutywnie aktywną fuzyjną kinazę BCR-ABL1. Związana z tym zmieniona aktywność kinazy ABL1 prowadzi do zwiększonej proliferacji, oporności na apoptozę i zaburzonej adhezji komórek.

Długotrwała ekspozycja komórek krwiotwórczych na patologicznie wysoką komórkową aktywność kinazy BCR-ABL1 prowadzi do zmiany ich właściwości biologicznych. Klinikzną manifestacją tych zmian jest progresja choroby z fazy przewlekłej (CP, chronic phase) do fazy akceleracji (AP, accelerated phase) i/lub kryzy blastycznej (BP, blastic phase)

Źródło: AWA OT.4351.34.2016, Bosulif (bosutynib)

Rokowanie

Przed wprowadzeniem do leczenia TKI u chorych na CML w przebiegu choroby u większości osób można było wyodrębnić 3 następujące po sobie fazy: CP (o średnim czasie trwania 3–5 lat), AP (9–12 miesięcy) i BP (3–6 miesięcy), z medianą czasu przeżycia chorych wynoszącą około 3–4 lat. W części przypadków obserwowano bezpośrednie przejście z CP do BP. U chorych leczonych TKI, niezależnie od fazy choroby, szybko dochodzi do eliminacji klonów komórkowych z obecną t(9;22), co w większości przypadków przekłada się na bezobjawowy przebieg schorzenia, dłuższe OS oraz mniejszą częstość transformacji CP do AP/BP. Od czasu zastosowania TKI mediana czasu przeżycia chorych na CML nie została osiągnięta i z pewnością będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat.

Odmiernym zagadnieniem jest przebieg choroby u chorych na CML poddanych allo-HSCT, które jest leczeniem z wyboru u osób wykazujących oporność na TKI. Przeprowadzenie allo-HSCT w tej grupie chorych umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy choroby. Trzeba jednak pamiętać, że 5-letnie OS jest wyraźnie niższe niż u chorych leczonych za pomocą TKI (60% vs.90%). Możliwy jest także nawrót choroby po allo-HSCT. Skumulowana częstość wznów po 15 latach wynosi 8%, a w przypadku dawcy niespokrewnionego — 2%. W ocenie szans na uzyskanie wyleczenia i/lub długotrwałego przeżycia należy także uwzględnić śmiertelność okołoprzeszczepową, ryzyko transplantacyjne według EBMT (ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation) oraz jakość życia po allo-HSCT, często obniżoną wskutek występowania objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Źródło: AWA OT.4351.34.2016, Bosulif (bosutynib)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane oszacowane przez eksperta klinicznego

Tabela 4. Liczebność wnioskowanej populacji według oszacowań eksperta klinicznego

Dr hab. n. med. Edyta Paczkowska Dziekan Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie	
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczeni wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.
Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Ocenia się liczbę pacjentów leczonych przynajmniej 2 TKI – 900. Leczonych wcześniej 2 TKI, a obecnie już 3-cim TKI – 300 - 450
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	260
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Odsetek spośród chorych rozpoczynających terapię imatynibem – 10-15%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Statystyki wskazują, że zachorowania na PBSz występują 0,7/100 tys. rocznie. Pozostałe liczby to szacunki własne.

Dane na podstawie danych NFZ pozostających w dyspozycji AOMiT

Tabela 5. Liczba unikalnych numerów PESEL sprawozdanych w ramach Programu Lekowego B.14 dla produktów uznanych za komparatory wnioskowanej technologii w latach 2014 – 2021 w podziale na produkty jednostkowe

Produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Bosutinibum - p.o. 1 mg	-	-	-	23	44	103	147	172
Dasatynibum - p.o. 1 mg	441	467	488	526	573	587	574	543
Nilotinibum - p.o. 1 mg	443	532	535	541	572	618	636	692
Ponatinibum - p.o. 1 mg	-	-	-	-	-	-	47	107

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
 - Polska Unia Onkologii (PUO), <http://www.puo.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <https://pthit.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
 - The European Hematology Association (EHA), <https://ehaweb.org/>;
- amerykańskie:
 - The American Society of Hematology (ASH), <https://www.hematology.org/>;
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
 - British Society for Haematology (BSH), <https://b-s-h.org.uk/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w 02.03.2023 r. Korzystano również z bazy publikacji medycznych Medline oraz w wyszukiwarkę Google. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji przez FDA, tj. przed październikiem 2021 roku (dopuszczenie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration, która nastąpiła wcześniej niż rejestracja przez EMA). W stosunku do odnalezionych wytycznych krajowych, nie zastosowano tego ograniczenia. Niemniej nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych niż te z 2020 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty – wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. oraz trzy rekomendacje amerykańskie wydane przez The National Cancer Institute (NCI), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i The American Society of Hematology (ASH), wszystkie z 2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
PTOK 2020 (Polska)	<p>Wytyczne Leczenie CML w fazie przewlekłej</p> <p>Cele leczenia CML-CP obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie progresji choroby do fazy akceleracji i kryzy blastycznej, • eliminację ryzyka zgonu spowodowanego CML, • osiągnięcie przeżycia o długości charakteryzującej zdrową populację, • zapewnienie chorym optymalnej jakości życia (porównywalnej z osobami zdrowymi). <p>Tabela 7. Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA)</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Typ/faza choroby</th> <th>Rekomendacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie pierwszej linii</td> </tr> <tr> <td>Wszyscy pacjenci</td> <td>Imatynib 400 mg/d. lub dazatyn b 100 mg/d. albo nilotynib 2 × 300 mg/d</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leczenie drugiej linii</td> </tr> <tr> <td>Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu</td> <td>Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. Nilotyn b 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.</td> </tr> </tbody> </table>	Typ/faza choroby	Rekomendacja	Leczenie pierwszej linii		Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatyn b 100 mg/d. albo nilotynib 2 × 300 mg/d	Leczenie drugiej linii		Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. Nilotyn b 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.
	Typ/faza choroby	Rekomendacja									
	Leczenie pierwszej linii										
	Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatyn b 100 mg/d. albo nilotynib 2 × 300 mg/d									
Leczenie drugiej linii											
Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d. Nilotyn b 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.										

	<p>Nilotynibu Niepowodzenie — wszyscy pacjenci</p>	<p>Dazatynib 100 mg/d. lub bosutyn b 500 mg/d. allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji a bo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I**</p>
Leczenie trzeciej linii		
	<p>Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu Nilotynibu Bosutynibu Niepowodzenie — wszyscy pacjenci</p>	<p>Ponatinib 45 mg/d., nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatinib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatinib 45 mg/d., dazatyn b 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. allo-HSCT**</p>
<p>*Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja ABL1, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatyn b wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L, na nilotynib oporne są mutacje T315I, Y253H/F, E255V/K oraz F359V, a na bosutynib — mutacje T315I/A, V299L i E255V/K. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do ≥ 10%, to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii; **u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplant) należy rozważyć leczenie ponatin b</p>		
<p>NCI 2023 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne leczenia przewlekłej białaczki szpikowej — wersja dla pracowników służby zdrowia</p> <p>Jawne niepowodzenie definiuje się jako utratę remisji hematologicznej lub progresję do fazy akceleracji lub fazy przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML), jak zdefiniowano wcześniej. Konsekwentnie rosnący ilościowy poziom reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją BCR / ABL sugeruje nawracającą chorobę.</p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia lub nieoptymalnej odpowiedzi, pacjenci powinni zostać poddani analizie mutacji domeny kinazy BCR/ABL, aby pomóc w ukierunkowaniu terapii nowszymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub przeszczepem allogenicznym. Wydaje się, że sekwencjonowanie nowej generacji jest bardziej czułe niż sekwencjonowanie Sangera do identyfikacji możliwych do zastosowania mutacji. Mutacje w domenie kinazy tyrozynowej mogą nadawać oporność na mesylan imatyn bu; alternatywne inhibitory, takie jak dazatynib, nilotyn b lub bosutynib, wyższe dawki mesylanu imatynibu i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT) były badane w tym ustawieniu.</p> <p>W przypadku intensywnie leczonych wcześniej pacjentów z opornością lub niedopuszczalnymi działaniami niepożądanymi standardowych TKI, w tym pacjentów z mutacją T315I i pacjentów, u których ponatinib okazał się nieskuteczny, główną odpowiedź molekularną uzyskano w ciągu 12 miesięcy u 48% ze 141 pacjentów w badaniu fazy I z użyciem asciminibu, allosteryczny inhibitor BCR/ABL o unikalnym mechanizmie działania. [Poziom wiarygodności C3]</p> <p>Asciminib naśladuje mirystynian, aby działać jako inh bitor allosteryczny o innym mechanizmie działania niż inne TKI. Wyższe dawki są wymagane dla skuteczności w obecności mutacji T315I w domenie kinazy tyrozynowej. Toksyczność stopnia 3. lub 4. obejmuje nadciśnienie, cytopenie i zapalenie trzustki. Asciminib został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwa TKI. U pacjentów opornych na kilka TKI mepesbursztynian omacetaksyny (cefalotaksyna, wcześniej znana jako homoharringtonina, o aktywności niezależnej od BCR/ABL) wykazał odsetek odpowiedzi hematologicznych na poziomie 67% i medianę czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszącą 7 miesięcy w małej fazie II badanie z udziałem 46 pacjentów [Poziom wiarygodności C3]</p> <p>Infuzje leukocytów kożuszka leukocytarnego lub izolowanych limfocytów T uzyskanych przez ferezę od dawcy szpiku kostnego wywołały długotrwałą remisję u ponad 50% pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po allogenicznym przeszczepie. Uważa się, że skuteczność tego leczenia być wynikiem immunologicznego efektu „przeszczep przeciwko białaczce”. To leczenie jest najskuteczniejsze u pacjentów, u których nawrót jest wykrywalny jedynie za pomocą cytogenetyki lub badań molekularnych i jest związany z istotną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Po nawrocie z alloSCT, niektórzy pacjenci zareagują również na interferon alfa. Większość pacjentów zareaguje na mesylan imatynibu trwając (> 1 rok) odpowiedzią cytogenetyczną i molekularną. (Pacjenci ci nie otrzymywali wcześniej imatyn bu.)</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności A1: Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (z podwójnie ślełą próbą lub bez) z punktem końcowym całkowitego przeżycia od określonego czasu, śmiertelności całkowitej lub śmiertelności z określonej przyczyny.</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności B1: Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji.</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności B3: Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, które nie osiągają poziomu wiarygodności opisanego w A3.</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności C1: Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami z punktem końcowym całkowitego przeżycia od określonego czasu, śmiertelności całkowitej, śmiertelności z określonej przyczyny lub dokładnie ocenionej jakości życia.</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności C2: Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym próby z niekolejnymi przypadkami z punktem końcowym przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic przeżycia wolnego od progresji choroby.</i></p>	

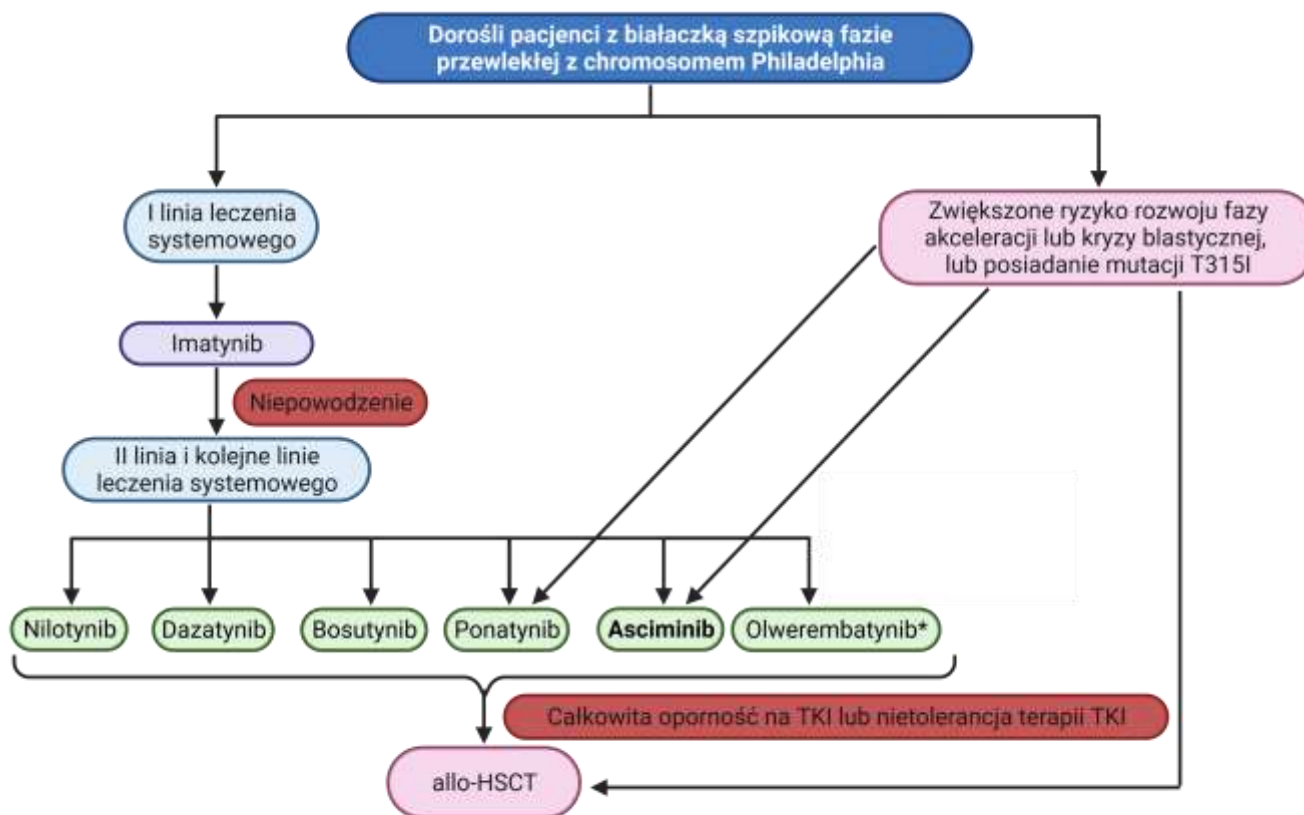
	<p><i>Poziom wiarygodności C3: Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym próby z niekolejnymi przypadkami, których punktem końcowym był odsetek odpowiedzi guza lub pomiar jakości życia, który nie osiąga poziomu wiarygodności opisanego w A3.</i></p>										
<p>NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w onkologii (leczenie przewlekłej białaczki szpikowej)</p> <p>Leczenie w fazie przewlekłej CML opiera się na ocenie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku niskiego ryzyka w pierwszej linii leczenia preferowanymi lekami są: imatyn b lub inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji (bosutynib, dazatynib, nilotyn b) lub udział w badaniu klinicznym; w przypadku umiarkowanego do wysokiego ryzyka preferowane są inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji (bosutynib, dazatynib, nilotyn b), możliwe jest również zastosowanie imatynibu lub udział w badaniu klinicznym. Niezależnie od obliczonego ryzyka przy wyborze terapii należy uwzględnić choroby współistniejące, profil toksyczności danego inhibitora kinaz tyrozynowej, możliwe interakcje lekowe oraz preferencje pacjenta. <p>W zależności od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii można rozważyć kontynuację leczenia lekiem pierwszej linii, zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dzień, zmianę jednego leku z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej na inny, allo-HSCT.</p> <p>U pacjentów odpornych na leczenie imatynibem powinien być zastosowany inhibitor kinaz tyrozynowej drugiej generacji – bosutynib, dazatynib lub nilotyn b biorąc pod uwagę mutację w obrębie BCR-ABL1. Natomiast pacjenci z opornością na pierwszą terapię z bosutynibem, dazatynibem lub nilotynibem powinni być leczeni w drugiej linii alternatywnymi lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (innymi niż imatynib), również biorąc pod uwagę mutację BCR-ABL1. Trwałość tych odpowiedzi jest często ograniczona.</p> <p>Tabela 8. Mutacje BCR-ALP1, których nie należy leczyć bosutynibem, dazatynibem lub nilotynibem w ramach I linii leczenia</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Przeciwwskazana mutacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bosutynib</td> <td>T315I, V299L, G250E, F317L*</td> </tr> <tr> <td>Dazatyn b</td> <td>T315I/A, F317L/V/I/C, V299L</td> </tr> <tr> <td>Nilotynib</td> <td>7315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I</td> </tr> <tr> <td>Asciminib**, Ponatynib**, Omacetaksyna**, allo-HCTS, badanie kliniczne</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* w przypadku mutacji F317L bosutynib ma minimalną aktywność, u pacjentów z tą mutacją preferowanym lekiem może być nilotynib;</p> <p>** u pacjentów z CML w fazie przewlekłej z mutacją T315I lub z nietolerancją lub/i opornością na przynajmniej dwa inhibitory kinazy tyrozynowej możliwe jest zastosowanie asciminibu i ponatynibu; ponatynib może być opcją w leczeniu CML w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej; omacetaksyna może być zastosowana u pacjentów odpornych na dwa lub więcej leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>	Terapia	Przeciwwskazana mutacja	Bosutynib	T315I, V299L, G250E, F317L*	Dazatyn b	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L	Nilotynib	7315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Asciminib** , Ponatynib**, Omacetaksyna**, allo-HCTS, badanie kliniczne	-
Terapia	Przeciwwskazana mutacja										
Bosutynib	T315I, V299L, G250E, F317L*										
Dazatyn b	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L										
Nilotynib	7315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I										
Asciminib** , Ponatynib**, Omacetaksyna**, allo-HCTS, badanie kliniczne	-										
<p>AHJ 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Aktualizacja wytycznych leczenia przewlekłej białaczki szpikowej – aktualizacja</p> <p>W przypadku CML po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu opcje drugiego rzutu obejmują TKI drugiej i trzeciej generacji. Chociaż te TKI są silne i selektywne, wykazują unikalne profile farmakologiczne i wzorce odpowiedzi w stosunku do różnych cech pacjentów i chorób, takich jak choroby współistniejące pacjentów, stadium choroby i status mutacji BCR-ABL1. Pacjenci, u których rozwinęła się mutacja T315I, wykazują oporność na wszystkie obecnie dostępne TKI z wyjątkiem ponatyn bu, <u>asciminibu</u> i olwerembatyn bu. Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych pozostaje ważną opcją terapeutyczną dla pacjentów z CML-CP i niepowodzeniem (z powodu oporności) co najmniej dwóch TKI oraz dla wszystkich pacjentów w zaawansowanej fazie choroby. Starsi pacjenci, u których doszło do nawrotu cytogenetycznego po niepowodzeniu wszystkich TKI, mogą utrzymać długoterminowe przeżycie, jeśli będą kontynuować codziennie najskuteczniejsze/najmniej toksyczne TKI, z dodatkiem lub bez dodatku leków przeciw-CML innych niż TKI (hydroksymocznik, omacetaksyna, azacytydyna, decytabina, cytarabina, busulfan).</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>										

Wnioskowana technologia (asciminib) stosowana w leczeniu trzeciej linii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wymieniona jest w trzech najnowszych amerykańskich wytycznych: NCI 2023, NCCN 2022 i AHS 2022. Brak bezpośredniego wskazania wnioskowanej interwencji w polskich wytycznych PTOK 2020 wynikać może z faktu, iż zostały one wydane przed pierwszym dopuszczaniem do obrotu asciminibu w leczeniu CML, zarówno FDA jak i EMA.

Podsumowując, w leczeniu trzeciej linii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej rekomendowane jest zastosowanie:

- inhibitorów kinazy tyrozynowej niestosowanych we wcześniejszych liniach leczenia – nilotynibu, dazatynibu, bosutynibu, ponatynibu, asciminibu, a także olwerembatynibu;
- przeszczepu allogenicznego komórek krwiotwórczych (allo-HSCT);

We wspomnianych wytycznych w leczeniu powyższej populacji pacjentów wskazane są również inne niż TKI leki, takie jak omacetaksyna (lek ten jednak został wycofany przez EMA² w 2011 roku i nie jest dostępny w Polsce) oraz hydroksymocznik, nazacytydyna, decytabina, cytarabina, czy busulfan.



Rysunek 1. Skrócony schemat ścieżki leczenia białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów z chromosomem Philadelphia. Opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych. W przypadku leczenia farmakologicznego nie ma zaleceń dla stosowania konkretnego TKI w fazie przewlekłej CML. Podczas terapii stosuje się cykliczne zmiany jednego inhibitora kinazy tyrozynowej na inny. Imatynib jest najczęściej rekomendowanym lekiem w terapii pierwszej linii przewlekłej białaczki szpikowej. Kolejnymi lekami są TKI drugiej i trzeciej generacji tj. nilotynib, dazatynib, bosutynib, ponatynib, asciminib, olwerembatynib. Niemniej jednak ten ostatni nie został dotychczas zatwierdzony przez EMA i FDA³. Postępowanie nefarmakologiczne zaleca się dla pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których terapia powyżej dwoma TKI zawiodła lub u pacjentów z mutacją T315I. Ponadto zaleca się rozważenie allo-HSCT u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, u których występuje zwiększone ryzyko rozwoju fazy akceleracji lub kryzy blastycznej.

² Wycofanie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (2011): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/tekinex> (dostęp: 03.03.2023 r.)

³ Komentarz analityka Agencji: ClinicalTrials.gov: NCT05311943, badanie w toku;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Dr hab. n. med. Edyta Paczkowska					
Dziekan Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
TKI 3-generacji (ponatinib)	100-120	50-60	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Obecnie może być stosowany w przypadku mutacji T315I lub oporności lub nietolerancji na przynajmniej 2 TKI, często w 4 i 5 linii. W przypadku dostępności asciminibu część pacjentów otrzyma asciminib, ponieważ jest skuteczny w tych samych przypadkach, a nie jest obciążony działaniami niepożądanymi sercowo-naczyniowymi w takim stopniu jak ponatinib. Skuteczność w 3-linii to ok. 60% odpowiedzi na poziomie CCyR.</p> <p>Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. <i>Blood</i>. 2018;132(4):393-404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.</p> <p>Cortes J, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. <i>Blood</i>. 2021;138(21):2042-2050. doi: 10.1182/blood.2021012082.</p>
Allogeniczna transplantacja szpiku	20	10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Prawdopodobnie część pacjentów uchroni się przed progresją i potrzebą alloH SCT z uwagi na skuteczność asciminibu. Stosowana w przypadku oporności na 2 inhibitory u pacjentów, którzy kwalifikują się do transplantacji oraz wyrażają zgodę na procedurę. Ponadto w przypadku progresji w trakcie leczenia do zaawansowanych faz. Procedura obciążona dużym ryzykiem powikłań.</p>
Brak skutecznego leczenia (paliatywne stosowanie hydroksykarbamidu lub nieskutecznego u pacjenta imatynibu)			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interferon (po wyczerpaniu innych opcji leczenia)	Brak danych / pojedyncze przypadki		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Leczenie nieoptymalne, po wyczerpaniu wszystkich możliwości u pacjentów, którzy nie mogą być poddani alloH SCT.</p>
TKI 2-generacji			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Zastosowanie TKI 2-generacji w przypadku oporności na inhibitor 2-generacji charakteryzuje się niesatysfakcjonującą skutecznością. W zakresie odpowiedzi CCyR na poziomie 20-26%.</p>

					Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, Mealing S, Woods B, Whelan J, Hawkins N. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. <i>Leuk Res.</i> 2015 Jan;39(1):58-64. doi: 10.1016/j.leukres.2014.10.005.
--	--	--	--	--	---

Tabela 10. Dodatkowe pytania w nawiązaniu do stosowania niniejszej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Zadane pytanie	Dr hab. n. med. Edyta Paczkowska Dziekan Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
W którym momencie leczenia oraz w jakim stanie klinicznym wykonywany jest przeszczep allo-HSCT?	Allo-HSCT wykonywany jest u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem w zaawansowanych stadiach choroby (kryza blastyczna), u których transplantacja z przyczyn medycznych jest możliwa; z progresją do zaawansowanych stadiów: akceleracja oraz kryza blastyczna; z opornością na min. 2 TKI, w tym 2-generacji, u pacjentów, u których transplantacja z przyczyn medycznych jest możliwa oraz jeśli pacjent wyraża zgodę na procedurę a odpowiedź na leczenie nie jest optymalna.
Czy można uznać, że allo-HSCT stanowi technologię alternatywną do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, w tym asciminibem?	Tak, w przypadku, kiedy inne opcje nie są dostępne u młodych pacjentów.
Czy do leczenia asciminibem będą mogli kwalifikować się pacjenci z obecnością mutacji T315I?	Tak. Dane literaturowe wskazują na skuteczność asciminibu u pacjentów z mutacją T315I.
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Dla niektórych pacjentów brak skutecznych opcji leczenia, niedostępność wszystkich TKI. .
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację	Wprowadzenie refundacji nowych skutecznych TKI, asciminibu.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Aktualnie nie dostrzegam problemów. Lek wpisuje się w leczenie PBSz wg zasad ogólnych, podobnych jak przy stosowaniu innych leków, inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiej i trzeciej generacji stosowanych w tym wskazaniu.
Potencjalne możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Program lekowy jest aktualnie zaprojektowany racjonalnie i dodanie we właściwym miejscu asciminibu nie powinno prowadzić do nadużyć.
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z opornością na TKI 2-generacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Niewielka subpopulacja pacjentów wykazuje oporność na asciminib oraz bardzo niewielka doznaje działań niepożądanych wyższego stopnia. Zasadniczo lek wykazuje się bardzo dobrą skutecznością 60% pacjentów osiąga odpowiedź na poziomie <1% transkryptu BCR-ABL, gdy lek jest zastosowany w 3-linii leczenia.
Istotny klinicznie punkt końcowy	Progresja choroby do faz zaawansowanych: <ul style="list-style-type: none"> fazy akceleracji; fazy kryzy blastycznej; zgon pacjenta.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej są:

- inhibitory kinazy tyrozynowej dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib, finansowane w ramach programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”, w którym docelowo refundowana miałyby być wnioskowana technologia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib</p>	<p>„Jako potencjalne komparatory pod uwagę wzięto zatem dazatyn b, nilotynib, bosutynib i ponatynib, które, podobnie jak asciminib są stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (...). [redacted] (...). Jako potencjalny komparator rozpatrywano również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT). Wykonanie allo-HSCT jest wskazane wyłącznie u pacjentów, u których przywrócono fazę przewlekłą (CP) po wystąpieniu fazy akceleracji (AP) lub kryzy blastycznej (BP) oraz u chorych całkowicie opornych na TKI lub nietolerujących terapii TKI. U chorych w wieku poniżej 55-60 lat stosuje się mieloablacyjne kondycjonowanie przeszczepienia. Zredukowane kondycjonowanie (IVB) można zastosować u starszych osób. Ze względu na zmniejszenie ryzyka powkłań i odsetka nawrotów choroby zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT. Wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej nie wpływa w sposób negatywny na skuteczność, wyn ki i odsetek powkłań allo-HSCT. Transplantacje wykonane w pierwszej CP mają lepsze rokowania niż te wykonane w drugiej i kolejnej CP Niemniej jednak finalnie allo-HSCT wykluczono z grona komparatorów dla ascimin bu ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest interwencją nefarmakologiczną; • biorąc pod uwagę rekomendację Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku allo-HSCT jest głównie zalecane w przypadku pacjentów z bardziej zaawansowaną fazą choroby – fazą akceleracji/ kryzy blastycznej lub u pacjentów z mutacją T315I; • biorąc pod uwagę mechanizm działania i dostępność leczenia CML ≥2 linii 4 inhibitorów TKI w Polsce, które mogą być po sobie stosowane sekwencyjnie w przypadku niepowodzenia leczenia, asciminib będzie przede wszystkim zastępował te opcje; <p>[redacted]</p> <p>Na podstawie analizy najważniejszych cech produktów leczniczych Scemblix (asciminib), Sprycel (dazatynib), Tasigna (nilotynib), Bosulif (bosulfan), Iclusig (ponatynib) wyciągnąć można następujące wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie brane pod uwagę produkty lecznicze charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych – tj. dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej; • substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Scemblix (asciminib), Sprycel (dazatynib), Tasigna (nilotynib), Bosulif (bosulfan), Iclusig (ponatyn b) hamują kinazę BCR-ABL; 	<p>Wybór zasadny, zgodny z wytycznymi klinicznymi i aktualną praktyką w Polsce.</p>

	<ul style="list-style-type: none">wszystkie powyższe leki są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (...). <p>Podsumowując, za najbardziej odpowiednie komparatory dla asciminibu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej uznano dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib. Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach”</p>	
--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Scemblix (asciminib), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myeloid leukemia, CML) z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP), leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14 <<Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)>>”.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)”.	Badania z populacją mieszaną, w których tylko <75% pacjentów odpowiadało populacji docelowej ORAZ nie przedstawiono charakterystyki pacjentów z populacji docelowej.
Interwencja	Podawanie asciminibu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Scemblix), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz proponowanym programem lekowym.	Podawanie asciminibu w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego / proponowanym Programie Lekowym (lub większość pacjentów stosowała nieodpowiednie dawkowanie i nie zostały wyodrębnione wyniki dla rekomendowanej dawki); w innym wskazaniu niż wynikającym z Charakterystyce Produktu Leczniczego; w populacji pediatrycznej; w skojarzeniu z innymi TKI lub chemioterapią.
Komparatory	Inne refundowane w Polsce leki stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej tj. dazatynib, nilotynib, bosutynib i ponatynib.	–
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> W zakresie skuteczności klinicznej: uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej (MMR - major molecular response), uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4,5MR – molecular response), uzyskanie odpowiedzi molekularnej z 4-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (4MR – molecular response), uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR - deep molecular response), uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR - complete cytogenetic response), uzyskanie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej (PCyR - partial cytogenetic response), uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR – complete hematological response), przeżycie całkowite (OS - overall survival), przeżycie wolne od progresji (PFS - progression-free survival), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS – event-free survival), przeżycie bez transformacji (TFS – transformation-free survival), czas do przerwania leczenia (TTD – time to treatment discontinuation), ocena jakości życia; W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka wystąpienia: zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich lub w zależności od stopnia nasilenia), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań 	–

	niepożądanych ogółem, zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania, zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.	
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa asciminibu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji.	<p>Badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe; • oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji; • przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach; • przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych; • oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoeconomicznych i kosztowych; • przeprowadzonych w warunkach <i>in vitro</i>; • opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination oraz w Cochrane Library. Nie podano daty przeprowadzenia wyszukiwania.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Ostateczną decyzję o włączeniu badań do analizy uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego niezależnego analityka.

Analogicznie przeprowadzono również wyszukiwanie badań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (i Pubmed) Embase (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących poszczególnych subpopulacji chorych oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 06.03.2023 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- randomizowane badanie kliniczne o akronimie **ASCEMBL** (publikacja główna **Réa 2021**) uwzględniające bezpośrednie porównanie asciminibu względem bosutinibu, opisane w 17 publikacjach;
- 11 badań o niższej wiarygodności dla asciminibu:
 - **Hughes 2016-2020** oraz **Ottmann 2015** – badanie fazy I przeprowadzone w celu ustalenia maksymalnej i zalecanej dawki asciminibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową;
 - **Turkina 2021** oraz **Shukhov 2022** – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach Managed Access Program (MAP) w Federacji Rosyjskiej;
 - **Khadadah 2021** – abstrakt konferencyjny dotyczący rzeczywistego doświadczenia w stosowaniu asciminibu u kanadyjskich pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których nie powiodła się terapia wieloma liniami leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej w Kanadzie;
 - **Khadadah 2022** – abstrakt konferencyjny dotyczący rzeczywistego doświadczenia w leczeniu pacjentów w CML w ramach MAP w Kanadzie i Federacji Rosyjskiej;
 - **Luna 2022** oraz **Pérez-Lamas 2021** – referencje dotyczące stosowania asciminibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z CML w ramach MAP w Hiszpanii;
 - **Luna 2020**, **Luna 2021**, **Garcia-Gutiérrez 2021** – abstrakty, w których przedstawione są dane dotyczące odpowiedzi na leczenie asciminibem w warunkach praktyki klinicznej w ramach „programu humanitarnego” – MAP w Hiszpanii;

- o **Prashar 2020** – opis przypadku pacjenta z CML-CP leczonego asciminibem;
- o **Hall 2021** – opis przypadku pacjentki z CML-CP leczonej asciminibem, po niepowodzeniu kilku TKI;
- o **Kockerols 2022** – abstrakt i publikacja dotyczące stosowania asciminibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z CML po wielokrotnym niepowodzeniu leczenia TKI, w ramach programu wczesnego dostępu w Holandii;
- o **Breccia 2020** – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach MAP, we Włoszech;
- o **Innes 2022** – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach MAP, w Wielkiej Brytanii.

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej oraz charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach zostały szczegółowo przedstawione w rozdz. 14.4 AKL wnioskodawcy.



4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ASCEMBL (publ kacja główna Réa 2021⁴) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Paraceuticals	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe <u>Liczba ośrodków:</u> 88 <u>Hipoteza:</u> superiority względem bosutynibu. <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 96 tygodni w fazie RCT/ okres obserwacji do 5 lat po ostatniej dawce leku. • pacjenci odnoszący korzyści z leczenia mogli je nadal stosować do 2 lat; • pacjenci leczeni bosutynibem mieli możliwość przejścia na leczenie asciminibem w ciągu 96 	<u>Kryteria włączenia (najważniejsze):</u> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, u których zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej; • podczas badania screeningowego spełnione są wszystkie poniższe wymogi laboratoryjne: $< 15\%$ blastów we krwi obwodowej i szpiku kostnym, $< 30\%$ blastów i promielocytów we krwi obwodowej i szpiku kostnym, $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej, $\geq 50 \times 10^9/l$ (≥ 50 000/mm³) płytek krwi, dopuszczalna jest przejściowa małopłytkowość związana z wcześniejszym leczeniem (< 50 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek MMR w 24 tygodniu; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek MMR w 96 tygodniu; • odsetek CyR (pełnej, częściowej, większej, mniejszej, minimalnej, brak odpowiedzi) we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych, w tym w 24, 48 i 96 tygodniu; • odsetek MMR we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych (z wyjątkiem 24 i 96 tygodnia [już uwzględnione w głównym punkcie końcowym i kluczowym drugorzędowym]);

⁴ Komentarz analityka Agencji: część wyników pochodzi z innych publikacji niż publikacja główna badania, tzn. m.in. z danych dostarczonych przez wnioskodawcę, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badań klinicznych. Wszystkie źródła, z których korzystano przy omówieniu wyników zamieszczono w rozdz. 13 niniejsza AWA.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>tygodni po randomizacji ostatniego pacjenta w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy zmienili leczenie na asciminib, mogli otrzymywać ten lek do EOsT; analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 26 października 2017 – wciąż trwa, szacowana data zakończenia badania to 18 grudnia 2024.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa badania (faza RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> Asciminib w dawce 40 mg dwa razy na dobę; <p>Grupa kontrolna (faza RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> Bosutinib w dawce 500 mg raz na dobę. 	<p>000/mm³ dla ≤30 dni przed badaniem), brak dowodów na pozaszpikowe zajęcie białaczki, z wyjątkiem hepatosplenomegalii;</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom BCR/ABL ≥ 1% IS według centralnego laboratorium podczas badania screeningowego (w poprawce protokołu wyjściowego próg BCR/ABL dla włączenia został obniżony z ≥ 1% do >0,1% dla pacjentów z nietolerancją ostatniego TKI); wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) z miejscem wiązania dla ATP (imatynibem, nilotynibem, dasatynibem, radotynibem lub ponatynbem); niepowodzenie lub nietolerancja ostatniej terapii TKI w czasie badania screeningowego (na podstawie wytycznych ELN 2013); stan sprawności (ang. performance status, PS) określany jako 0, 1 lub 2 według skali ECOG; odpowiednia funkcja wątroby i nerek zdefiniowana jako (zgodnie z badaniami centralnego laboratorium): bilirubina całkowita ≤ 1,5 x GGN, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, których można uwzględnić tylko, jeśli bilirubina całkowita ≤ 3,0 x GGN lub bilirubina bezpośrednia ≤ 1,5 x GGN, AspAT ≤ 3,0 x GGN, ALAT ≤ 3,0 x GGN, amylaza i lipaza w surowicy ≤ GGN, fosfataza alkaliczna ≤ 2,5 x GGN, klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min obliczony za pomocą metody Cockcrofta-Gaulta; <p><u>Kryteria wykluczenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji T315I lub V299L w dowolnym momencie przed przystąpieniem do badania; druga faza przewlekła przewlekłej białaczki szpikowej po wcześniejszej progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej; wcześniejsze leczenie przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych; planowane poddanie się allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych; <p><u>Liczba pacjentów, N=233</u></p> <p>Grupa asciminib:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=157 <p>Grupa bosutinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=76 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek MMR przed wszystkimi zaplanowanymi punktami czasowymi zbierania danych, w tym przed 24, 48 i 96 tygodniem; czas do osiągnięcia MMR i czas trwania MMR; czas do osiągnięcia CCyR i czas trwania CCyR czas do niepowodzenia leczenia; PFS i OS; zmiana w czasie nasilenia objawów i zakłóceń w stosunku do wartości początkowej: MDASI-CML; zmiana w odczuwaniu przez pacjenta objawów CML: PGIC; zmiana w czasie użyteczności zdrowotnej od wartości początkowej: EQ-5D-5L; zmiana wydajności pracy i upośledzenie aktywności w czasie: WPAI; rodzaj, częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych, zmiany w wartościach laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie istotne zmiany w EKG i inne dane dotyczące bezpieczeństwa (czynności życiowe, badanie fizykalne); minimalne stężenie leku w osoczu; parametry farmakokinetyczne: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12h}, CL/F; rodzaj, częstotliwość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, zmiany w wartościach laboratoryjnych, które wykraczają poza wstępnie określone zakresy oraz klinicznie zauważalne zmiany w EKG.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 5.1 oraz 14.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania niższej wiarygodności włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały

opisane w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy. Z kolei charakterystyka wraz z kryteriami włączenia do badań dla komparatorów, uwzględnionych w MAIC (PACE, Giles 2010, Tan 2019, Rossi 2013, Ibrahim 2010), została przedstawiona w tabeli 47 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka demograficzna – badanie ASCSEMBL: ASC vs. BOS

W badaniu ASCSEMBL pomimo randomizacji zaobserwowano różnice w rozkładzie płci i niektórych cechach choroby. Wyjściowo większy odsetek mężczyzn odnotowano w grupie otrzymującej asciminib niż bosutynib (52,2% vs 40,8%). Więcej pacjentów doświadczyło nietolerancji wcześniejszego TKI w grupie leczonej asciminibem (37,6%) niż bosutyniem (28,9%), a mniej pacjentów doświadczyło braku skuteczności ostatniego TKI w grupie przydzielonej do stosowania asciminibu (60,5%) niż bosutynibu (71,1%) przed włączeniem do badania. Więcej pacjentów otrzymywało asciminib niż bosutynib w trzeciej linii terapii (52,2% vs 39,5%).

Tabela 14. Demograficzna i kliniczna charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania ASCSEMBL

Populacja		Grupa badana, asciminib 40 mg 2x dziennie, N=157	Grupa kontrolna, bosutynib 1xdziennie, N=76	Wszyscy pacjenci, N=233
Wiek (lata)	Mediana [zakres]	52,0 [24-83]	52,0 [19-77]	52,0 [19-83]
Płeć, n (%)	Męska	82 (52,2%)	31 (40,8%)	113 (48,5%)
	Żeńska	75 (47,8%)	45 (59,2%)	120 (51,5%)
Status ECOG, n (%)	0	126 (80,3%)	62 (81,6%)	188 (80,7%)
	1	28 (17,8%)	14 (18,4%)	42 (18%)
	2	2 (1,3%)	0	2 (0,9%)
	Brak danych	1 (0,5%)	0	1 (0,4%)
MCyr, n (%)		46 (29,3%)	22 (28,9%)	68 (29,2%)
Wcześniej stosowane inhibitory kinazy tyrozynowej, n (%)	Imatynib	130 (82,8%)	63 (82,9%)	193 (82,8%)
	Nilotynib	104 (66,2%)	56 (73,7%)	160 (68,7%)
	Dazatynib	131 (83,4%)	65 (85,5%)	196 (84,1%)
	Ponatinib	23 (14,6%)	18 (23,7%)	41 (17,6%)
	Radotynib	4 (2,5%)	2 (2,6%)	6 (2,6%)
	Inne	5 (3,2%)	4 (5,3%)	9 (3,9%)
Liczba poprzednich linii terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej, n (%)	2	82 (52,2%)	30 (39,5%)	112 (48,1%)
	3	44 (28,0%)	29 (38,2%)	73 (31,3%)
	4	24 (14,3%)	10 (13,2%)	34 (14,6%)
	≥5	7 (4,5%)	7 (9,2%)	14 (6,0%)
Powód przerwania leczenia ostatnim inhibitorem kinazy tyrozynowej, n (%)	Brak skuteczności	95 (60,5%)	54 (71,1%)	149 (63,9%)
	Brak tolerancji	59 (37,6%)	22 (28,9%)	81 (34,8%)
	Inny	3 (1,9%)	0	3 (1,3%)
Poziom BCR-ABL1 IS na początku badania, n (%)	>0,1% do ≤1%⁴	15 (9,6%)	4 (5,3%)	–
	>1% do ≤10%	45 (28,7%)	23 (30,3%)	–
	>1% do ≤10%	45 (28,7%)	23 (30,3%)	–
Pacjenci z jakąkolwiek mutacją, n (%)		20 (12,7%)	10 (13,2%)	30 (12,9%)
Pacjenci z wieloma mutacjami w obrębie BCR-ABL1, n (%)		3 (1,9%)	0	3 (1,9%)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania ASCSEMBL zostało ocenione przez wnioskodawcę zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook opracowaną przez

Cochrane Collaboration, a główne wnioski z tej oceny prezentuje poniższa tabela. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie przeprowadzonej oceny.

Tabela 15. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu ASCEMBL (Cochrane) – ocena wnioskodawcy

Domena	Metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowaniem)	Nie-kompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Inne źródła błędu systematycznego
Ocena ryzyka	Niskie	Niskie / niejasne	Niejasne	Wysokie**	Niskie	Niskie	Niskie

* brak zaślepienia, badanie ASCEMBL jest badaniem otwartym, niemniej jednak biorąc pod uwagę kryteria odpowiedzi na leczenie brak zaślepienia lekarzy i pacjentów wg wnioskodawcy nie powinien mieć istotnego wpływu na wyniki z zakresu skuteczności;

** brak zaślepienia, badanie ASCEMBL jest badaniem otwartym.

Wnioskodawca dokonał również oceny pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej. Badanie nierandomizowane z grupą kontrolną Hughes 2019 zostało poddane ocenie zastosowawszy skalę NOS (ang. Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale). Badania jednoramienne Turkina 2021, Shukhov 2022, Khadadah 2021, Khadadah 2022, Luna 2022 / Pérez-Lamas 2021, Luna 2020, Luna 2021 / Garcia-Gutiérrez 2021, Kockerols 2022, Breccia 2020, Innes 2022 oceniono za pomocą skali NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence).

Ocenę metodologii ww. badań przedstawiono w rozdziałach 14.8.–14.10. AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji również nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie przeprowadzonej oceny.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

Ograniczenia badania ASCEMBL:

- „brak zamaskowania w badaniu; niemniej jednak biorąc pod uwagę kryteria odpowiedzi na leczenie brak zaślepienia lekarzy i pacjentów nie powinien mieć istotnego wpływu na wyniki z zakresu skuteczności;
- u części pacjentów występowała CcyR w momencie rozpoczęcia terapii asciminibem.”

Ograniczenia badań niższej wiarygodności:

Hughes 2016-2020 / Ottmann 2015:

- „nie wszyscy pacjenci włączeni do badania byli w fazie przewlekłej CML, część była w fazie akceleracji;
- w badaniu pacjenci przyjmowali różne dawki asciminibu;
- większość kluczowych wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów bez rozróżnienia na przyjmowaną dawkę badanego leczenia;
- badanie I fazy, mające na celu ustalenie dawki asciminibu;”

Turkina 2021 / Shukhov 2022:

- „badanie prawdopodobnie prospektywne;
- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktów;
- w trakcie badania pacjenci mieli również historię fazy akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej;
- część chorych uwzględniona w badaniu miała mutację T315I;
- większość pacjentów przyjmowała rekomendowaną dawkę asciminibu, ale część stosowała dawkę 200 mg dwa razy dziennie;”

Khadadah 2021:

- „brak danych o prospektywnym czy retrospektywnym charakterze badania;
- badanie obserwacyjne jednoramienne, uwzględniające relatywnie niewielką liczbę pacjentów (N=22);

- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktu;
- 4 z 18 chorych uwzględnionych w badaniu miało mutację T315I i przyjmowało asciminib w dawce 200 mg dwa razy dziennie;
- w badaniu uwzględniono niewielką liczbę pacjentów;”

Khadadah 2022:

- „badanie retrospektywne;
- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktu;
- w abstrakcie nie uwzględniono dawkowania asciminibu;
- w abstrakcie uwzględniono pacjentów również w innych fazach choroby niż faza przewlekła;
- istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że część pacjentów pokrywa się z badaniem Khadadah 2021 (osoby z Kanady);”

Luna 2022 / Pérez-Lamas 2021:

- „badanie retrospektywne;
- w innej referencji odnaleziono, iż pomimo takiego samego okresu obserwacji, uwzględniono dane dla nieco większej liczby pacjentów; 2 osoby z 52 stosowały asciminib w nieodpowiedniej dawce;”

Luna 2020, Luna 2021 / Garcia-Gutiérrez 2021:

- „badanie retrospektywne;
- wyniki opublikowano tylko w postaci abstraktów;
- w badaniach uwzględniono niewielką liczbę pacjentów (poniżej 50);
- jeden pacjent w badaniu przyjmował dawkę asciminibu 200 mg dwa razy na dzień;”

Prashar 2020 oraz Hall 2021:

- „opis pojedynczego przypadku;”

Kockerols 2022:

- „niektórzy pacjenci (14/53) stosowali asciminib w większej dobowej dawce (400 mg –byli to chorzy z mutacją T315I); w przypadku kolejnych 4 chorych brak danych na temat dawkowania asciminibu;”

Breccia 2020:

- „badanie retrospektywne;
- wyniki opublikowano w postaci abstraktu;
- w badaniu uwzględniono niewielką liczbę pacjentów (poniżej 50);
- w badaniu nie podano szczegółów dawkowania asciminibu;”

Innes 2022:

- „mediana dostarczanej dawki dobowej wynosiła 240 mg (20-400) u pacjentów z T315I-TKDM i 80 mg (20-80) u innych; biorąc pod uwagę że pacjenci z mutacją T315I stanowili 25% chorych a pacjenci z innymi mutacjami domeny kinazy tyrozynowej stanowili 18% chorych, wynika, że ponad połowa stosowała rekomendowaną dawkę dobową wynoszącą 80 mg asciminibu;
- wyniki opublikowano w postaci abstraktu;
- w badaniu uwzględniono małą liczbę pacjentów (poniżej 50).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- ograniczenia badania ASCEBL obejmują m.in. niejednorodną populację badania. Pomimo randomizacji obserwowano różnice pod względem rozkładu płci i niektórych cech choroby, a także liczby terapii i rodzajów wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej, powodów zaprzestania leczenia ostatnim TKI oraz wyjściowym poziomem BCR-ABL1 IS. Wyjściowo większy odsetek mężczyzn odnotowano w grupie otrzymującej asciminib niż bosutynib (52,2% vs 40,8%). Więcej pacjentów doświadczyło nietolerancji

wcześniejszego TKI w grupie leczonej asciminibem (37,6%) niż bosutyniem (28,9%), a mniej pacjentów doświadczyło braku skuteczności ostatniego TKI w grupie przydzielonej do stosowania asciminibu (60,5%) niż bosutynibu (71,1%) przed włączeniem do badania. Więcej pacjentów otrzymywało też asciminib niż bosutynib w trzeciej linii terapii (52,2% vs 39,5%);

- ograniczenia badania ASCEMBL dotyczą również braku zaślepienia. Niemniej, wg analityków Agencji, nie będzie to miało znaczącego wpływu na ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego, ponieważ MMR ocenia się za pomocą obiektywnego testu PCR. Brak zaślepienia może wpływać przede wszystkim na ocenę subiektywnych punktów końcowych, samodzielnie ocenianych przez pacjentów, takich jak jakość życia;
- ponadto dodatkowe ograniczenie wnioskowania z wyników badania ASCEMBL może stanowić fakt, iż część wyników badania pochodziła z niepublikowanych danych wnioskodawcy w związku z czym nie była możliwa ich weryfikacja (np. dane dla PFS i OS).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- „(...) brak badań RCT bezpośrednio porównujących asciminib z dazatynibem, nilotynibem i ponatynibem, niemniej jednak zidentyfikowano 1 badanie randomizowane, uwzględniające porównanie asciminibu z aktywnym komparatorem – bosutynibem;
- nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych poza opracowaniem dostarczonym przez wnioskodawcę, w których uwzględniono asciminib jako terapię w przewlekłej białaczce szpikowej; w oparciu o ww. referencję opisano wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem dla asciminibu i ponatynibu, dazatynibu i nilotynibu”.

[Redacted content]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- **PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE ASC vs. BOS**

- ❖ **Badanie ASCEMBL (badanie RCT)**

Badanie A2301 (ASCSEMBL) jest wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem III fazy z aktywną kontrolą, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ASC vs. BOS w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową po nieskuteczności dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Łącznie 233 pacjentów z CP-CML biorących udział w badaniu otrzymało wcześniej co najmniej dwa TKI, ale doświadczyło niepowodzenia leczenia lub nietolerancji ostatniego TKI. Wcześniejsze TKI w całej kohorcie obejmowały imatynib (82,8%), nilotynib (68,7%), dazatynib (84,1%), ponatynib (17,6%), radotynib (2,6%) lub inne leki (3,9%). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania: asciminibu 40 mg dwa razy na dobę (n=157) oraz bosutynibu 500 mg raz na dobę (n=76) w stosunku 2:1. Pacjenci ze znaną obecnością mutacji T315I lub V299L zostali wykluczeni z badania, ponieważ bosutynib nie działa w stężeniach istotnych fizjologicznie na mutacje T315I i V299L.

Badacze losowo przydzielili pacjentów na podstawie wyjściowego statusu dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR). Po randomizacji wyjściowe odsetki pacjentów z MCyR wyniosły 29,3% w grupie otrzymującej ascymib i 28,9% w grupie otrzymującej bosutynib.

Mediana wieku wynosiła 52 lata dla pacjentów zarówno w grupie otrzymującej asciminib, jak i bosutynib. Większość pacjentów w grupie leczonej bosutynibem stanowiły kobiety (59,2%), a większość pacjentów uzyskała ocenę stanu sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group równą 0 (80,3% w przypadku grupy ASC i 81,6% w grupy BOS). Większość pacjentów zarówno w ramionach leczenia asciminibem, jak i bosutynibem przerwała ostatni TKI z powodu braku skuteczności (odpowiednio 60,5% vs. 71,1%), pozostali pacjenci przerwali ostatni TKI z powodu braku tolerancji (37,6% vs. 28,9%).

U wszystkich randomizowanych pacjentów mediana okresu obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca. W okresie odcięcia wszyscy pacjenci albo zakończyli 24-tygodniową terapię, albo już wcześniej przerwali badanie. Po 24 tygodniach leczenie kontynuowano u 61,8% pacjentów leczonych asciminibem (n=97) w porównaniu z 28,9% pacjentów leczonych bosutynibem (n=22). Większy odsetek pacjentów w ramieniu BOS w porównaniu do ASC przerwał leczenie (37,6% vs. 71,1%).

Poniżej przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego, kluczowego drugorzędowego punktu końcowego oraz najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych, a także wyniki przeprowadzonej oceny jakości życia.

- ✓ **Pierwszorzędowy punkt końcowy**

Odsetek MMR (ang. major molecular response, większa odpowiedź molekularna) po 24 tygodniach

W pierwotnej analizie skuteczności w ramieniu ASC wykazano statystycznie istotną znaczącą poprawę w porównaniu z BOS pod względem MMR w 24. tygodniu, z 25,5% w ramieniu ASC i 13,2% w ramieniu BOS (różnica między grupami leczenia = 12,2%; 95% CI: 2,2, 22,3; p=0,029). Zostało to poparte analizami podgrup podzielonych według wyjściowej odpowiedzi cytogenetycznej, płci, rasy, wieku, przyczyny przerwania wcześniejszego leczenia TKI, liczby wcześniejszych terapii TKI i obecności mutacji BCR-ABL1, jednakże nie we wszystkich grupach różnica była istotna statystycznie. Wyniki analizy podgrup dla niniejszego punktu końcowego opisane zostały przez wnioskodawcę, patrz. Tabela 12, AKL wnioskodawcy. Analiza wrażliwości wykazała również korzyść z leczenia ASC względem BOS (wyniki analizy wrażliwości dla niniejszego punktu końcowego opisane zostały przez wnioskodawcę, patrz. Tabela 13, AKL wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego – odsetek molekularnej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu (populacja FAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021, Hochhaus 2020, Réa 2022a, Réa 2022b)

Punkt końcowy	ASC N=157	BOS N=76
Wskaźnik odpowiedzi MMR w 24 tygodniu, % [95% CI] ¹	25,5 [18,87; 33,04]	13,2 [6,49; 22,87]
Niestratyfikowana różnica w odsetku odpowiedzi (w porównaniu z bosutynibem), % [95% CI] ²	12,3 [2,11; 22,53]	
Wspólna różnica ryzyka, % [95% CI] ³	12,2 [2,19; 22,30]	
RB [95% CI] ⁴	1,94 [1,06; 3,67], p<0,05, NNT= 9 [5; 88]	
Wartość p testu CMH ⁴	0,029	

Pacjentów bez oceny PCR w 24 tygodniu uznawano za niereagujących, chyba że zarówno 16-tygodniowa, jak i 36-tygodniowa ocena PCR wskazała, że pacjent był w MMR, z czego żaden pacjent w ramieniu asciminibu i w ramieniu bosutynbu nie znalazł się w takiej sytuacji; CI – przedział ufności; CMH - Cochran–Mantel–Haenszel; *wartość obliczona przez wnioskodawcę;

¹ Pearson-Clopper 95% 2-stronny CI; ² Wald 95% 2-stronny CI; ³ Wspólna różnica ryzyka po dostosowaniu do warstwy: wyjściowy stan dużej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z randomizacji) i jego 95% CI oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela; ⁴ Dwustronny test CMH był stratyfikowany według stanu wyjściowego dużej odpowiedzi cytogenetycznej (na podstawie danych z randomizacji). Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu przegrali leczenie przed 24 tygodniem, a także pacjenci spełniający jakiegokolwiek kryteria niepowodzenia leczenia, byli uznawani za osoby nieodpowiadające na leczenie w analizie celu głównego.

✓ Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy

Odsetek MMR w 96 tygodniu badania

Dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (odsetek MMR w 96. tygodniu), wykazano statystycznie istotną poprawę w ramieniu ASC (37,6%) w porównaniu z BOS (15,8%). Różnica między grupami leczenia wyniosła 21,7%; 95% CI: 10,5, 33,0; p=0,001. Wyniki dla podgrup demograficznych i prognostycznych przedstawiono w analizie wnioskodawcy (Tabela 15, AKL wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – odsetek molekularnej odpowiedzi na leczenie w 96 tygodniu (populacja FAS) – badanie ASCEMBL (Rea 2022a, Rea 2022b, Rea 2022c, Hochhaus 2023 oraz dane niepublikowane)

Punkt końcowy	ASC N=157	BOS N=76	RB [95% CI] [*]	Wartość p	NNT/NNH
Wskaźnik odpowiedzi MMR w 96 tygodniu, %	37,6%	15,8%	2,38 [1,40; 4,19]	<0,05*	NNT = 5 [4; 11]*
Wskaźnik odpowiedzi MMR w 96 tygodniu po dostosowaniu do wyjściowego stanu MCyR	Wspólna różnica ryzyka: 21,7% [10,5%; 33,0%]		-	0,001	-

MMR – większa odpowiedź molekularna; MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna; *wartości obliczone przez wnioskodawcę;

✓ Drugorzędowe punkty końcowe

Większa odpowiedź molekularna w pozostałych punktach czasowych oraz czas do uzyskania odpowiedzi

Zastosowanie asciminibu w populacji pacjentów wiązało się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym wskaźnikiem MMR w porównaniu z bosutynibem od 16 tygodnia terapii, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowego punktu końcowego – wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (MMR) w poszczególnych punktach czasowych (populacja FAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021, dane niepublikowane)

Punkt końcowy	ASC N=157	BOS N=76	RB [95% CI] [*]	Wartość p [*]	NNT [95% CI] [*]
MMR (%) w danym punkcie czasowym					
12 tydzień	17,8%	9,2%	1,94 [0,92; 4,21]	>0,05	-
16 tydzień	22,8%	10,5%	2,18 [1,10; 4,45]	<0,05	9 [5; 55]
24 tydzień	25,5%	13,2%	1,94 [1,06; 3,67]	<0,05	9 [5; 88]
36 tydzień	26,1%	11,8%	2,21 [1,17; 4,31]	<0,05	8 [5; 31]

48 tydzień	29,3%	13,2%	2,23 [1,23; 4,19]	<0,05	7 [4; 21]
MMR (%) do danego punktu czasowego					
12 tydzień	19,1%	9,2%	2,07 [0,99; 4,49]	>0,05	-
16 tydzień	24,8%	10,5%	2,36 [1,20; 4,80]	<0,05	7 [5; 28]
24 tydzień	27,4%	14,5%	1,89 [1,06; 3,48]	<0,05	8 [5; 70]
36 tydzień	32,5%	17,1%	1,90 [1,13; 3,30]	<0,05	7 [4; 31]
48 tydzień	35,0%	19,7%	1,77 [1,10; 2,96]	<0,05	7 [4; 35]

*wartości obliczone przez wnioskodawcę;

Pozostałe kategorie molekularnej odpowiedzi na leczenie

Wykazano, że zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML, po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 TKI wiąże się z: istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) w 24, 48 i 96 tygodniu badania, większym prawdopodobieństwem uzyskania BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$ w 24 tygodniu (w tym wśród wszystkich pacjentów i tych, z BCR-ABL1 IS $> 1\%$ na początku badania oraz w 96 tygodniu, a także odpowiedzią molekularną MR4,5 w 24 tygodniu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych – wskaźniki pozostałych odpowiedzi molekularnej (MMR) – CCyR, BCR-ABL1 IS ≤ 1 oraz MR4,5 (populacja FAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021, Hochhaus 2023, Réa 2022b, Réa 2022c, dane niepublikowane)

Punkt końcowy	Tydzień terapii (data odcięcia zbierania danych)	ASC N=157	BOS N=76	Różnica między grupami /RB [95% CI]	Wartość p
CCyR	24 tydzień	42*/103 (40,8%)	15*/62 (24,2%)	Różnica ryzyka: 17,3 [3,62; 30,99]^ RB [95% CI]* = 1,69 [1,05; 2,81]	0,019[^] <0,05*
	48 tydzień	41*/103 (39,8%)	13*/62 (21,0%)	RB [95% CI]* = 1,90 [1,14; 3,29]	<0,05*
	96 tydzień	41*/103 (39,8%)	10*/62 (16,1%)	RB [95% CI]* = 2,47 [1,38; 4,61]	<0,05*
BCR-ABL1 IS $\leq 1\%$	24 tydzień (dane skorygowane o pacjentów z BCR-ABL1 IS $> 1\%$ na początku badania)	63*/142 (44,4%)	17*/72 (23,9%)	RB [95% CI]* = 1,88 [1,22; 3,00]	<0,05*
	24 tydzień (wszyscy pacjenci)	78*/157 (49%)	18*/76 (23,7%)	RB [95% CI]* = 2,10 [1,39; 3,28]	<0,05*
	96 tydzień	71*/157 (10,8%)	15*/76 (19,4%)	RB [95% CI]* = 2,29 [1,45; 3,77]	<0,05*
MR4,5	24 tydzień	14*/157 (8,9%)	1*/76 (3,9%)	RB [95% CI]* = 6,78 [1,18; 40,07]	<0,05*
	96 tydzień	17*/157 (10,8%)	4*/76 (5,3%)	2,06 [0,76; 5,72]	>0,05

CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response); MR4,5 – odpowiedź molekularna z 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu BCR-ABL1 IS (ang. 4,5 molecular response); BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ – obecność mutacji w genie BCR-ABL1 na poziomie mniejszym lub równym 0,1%; *wartości obliczone przez wnioskodawcę;

Odsetek przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby do bardziej zaawansowanych faz do 24 miesięcy wyniósł 94,4% (95% CI: 88,6%; 97,3%) w ramieniu asciminibu w porównaniu z 91,1% (95% CI, 79,5%-96,3%) w ramieniu bosutynibu (dane z analizy kluczowego drugorzędowego punktu końcowego), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie HR=0,68 [95% CI: 0,22; 2,05; p=0,4881].

Oszacowany metodą Kaplana–Meiera odsetek pacjentów żyjących do 24 miesięcy wyniósł 97,3% (95% CI, 92,9%-99,0%) dla asciminibu w porównaniu z 98,6% (95% CI, 90,2%-99,8%) dla bosutynibu, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie [HR=2,29; 95% CI: 0,27; 19,59; p=0,4377]. Wynik ten należy interpretować z ostrożnością ze względu na małą liczbę pacjentów, którzy zmarli, oraz należy podkreślić fakt, że wpływ na całkowite przeżycie mają również terapie stosowane po asciminibie i bosutynibie.

W żadnej z grup mediana PFS oraz OS nie zostały osiągnięte.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych – przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite pacjentów w 24 i 96 tygodniu (populacja FAS) – badanie ASCEMBL (dane niepublikowane, Hochhaus 2023, Réa 2022c)

Punkt końcowy	24 tydzień		96 tydzień	
	ASC N=157	BOS N=76	ASC N=157	BOS N=76
Przeżycie wolne od progresji (PFS) [95% CI]	95,1%	88,6%	94,4% (88,6%; 97,3%)	91,1% (79,5%; 96,3%)
HR [95% CI]	–		HR=0,68 [0,22; 2,05; p=0,4881]	
Całkowite przeżycie (OS) [95% CI]	97,5%	98,6%	97,3% (92,9%- 99,0%)	98,6% (90,2%- 99,8%)
HR [95% CI]	–		HR=2,29; [0,27; 19,59]; p=0,4377	

✓ Jakość życia

Punkty końcowe badania ASCEMBL obejmowały również pomiar jakości życia, oceniano zmianę w czasie nasilenia objawów i zakłóceń w stosunku do wartości początkowej: MDASI-CML PRO, zmianę w odczuwaniu przez pacjenta objawów CML: PGIC, zmianę w czasie użyteczności zdrowotnej od wartości początkowej: EQ-5D-5L; zmianę wydajności pracy i upośledzenie aktywności w czasie: WPAI.

MDASI-CML

Analizy MMRM (metodą analizy wyniku) dotyczące MDASI-CML wykazały, że pacjenci leczeni ASC utrzymali lub poprawili się w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich pozycjach (wykazując poprawę w 20 z 26 pozycji), całkowitym wyniku objawów oraz w stopniu nasilenia objawów. Istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę w wyniku zastosowania asciminibu w porównaniu z bosutynibem odnotowano w następujących kategoriach skali: nudności, brak apetytu, uczucie senności, suchość w ustach, wymioty, biegunka, złe samopoczucie.

EQ-5D-5L

Przeprowadzona analiza wykazała podobne wyniki w skali EQ-5D-5L dla obu ramion ASC i BOS, a różnice były nieistotne statystycznie w następujących kategoriach skali EQ-5D-5L: mobilności, dbania o siebie, zwykłych czynności, bólu/dyskomfortu, lęku/depresji, w zakresie wskaźnika użyteczności krzyżowej EQ-5D-3L, w zakresie VAS.

WPAI-CML

Analiza MMRM dotycząca WPAI-CML wykazała istotne statystycznie zmniejszenie procentowego upośledzenia czynności podczas pracy oraz procentowego upośledzenia aktywności w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu ASC. Ogólnie wyniki były podobne w obu ramionach ($p > 0,05$). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w stosowaniu asciminibu w porównaniu z bosutynibem w populacji pacjentów z CP-CML leczonych wcześniej co najmniej dwoma TKI, w poniższych aspektach/domenach skali WPAI: względnego (%) utraconego czasu pracy, względnego (%) zaburzonego czasu pracy, względnego (%) ogólnego upośledzenia pracy, względnego (%) upośledzenia aktywności.

PGIC

Wskaźnik zgodności wypełnienia kwestionariusza PGIC w 24 tygodniu wyniósł 82,3% w ramieniu ASC w porównaniu z 82,0% w ramieniu z BOS. Analizy sugerują ogólną tendencję do większej poprawy stanu zdrowia w czasie dla grupy badanej leczonej asciminibem w porównaniu z bosutynibem. Wyniki są zgodne i potwierdzają ogólne ustalenia z analiz kwestionariusza MDASI.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.) mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek była o około 50% dłuższa w grupie leczonej ASC (43,4 tygodnia; zakres: 0,1 do 129,9) w porównaniu do grupy leczonej BOS (29,2 tygodnia; zakres: 1,0 do 117,0). Całkowita ekspozycja (suma ekspozycji na leczenie każdego pacjenta w roku) wyniosła 147,6 pacjento-lat dla pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia ASC i 49,0 pacjento-lat dla grupy leczonej BOS. Mediana intensywności dawek wyniosła 79,8 mg/dobę (min.-maks.: 33-80) i 478,6 mg (min.-maks.: 181-566) odpowiednio w grupach leczonych ASC i BOS.

W momencie zakończenia analizy pierwotnej (25 maja 2020 r.), zdarzenia niepożądane (AE) wystąpiły u 89,7% pacjentów w grupie leczonej ASC w porównaniu z 96,1% w grupie leczonej BOS. Wszystkie inne kategorie AE były rzadsze w grupie leczonej ASC, z wyjątkiem śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT=5 [3; 8]);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNT = 16 [7; 131]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNT = 7 [4; 16]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii związanych z leczeniem (NNT = 8 [5; 18]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej 1 redukcji dawki (NNT = 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do co najmniej 1 wstrzymania dawkowania (NNT = 6 [4; 23]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do dostosowania dawki/ przerwania leczenia (NNT= 5 [3; 12]);
- zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii (NNT = 5 [4; 10]);

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesiące od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla ASC i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla BOS).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia z analizy pierwotnej (populacja SAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021, Mauro 2021, Hochhaus 2020, Réa 2022c)

Zdarzenia	ASC N=157 n (%)	BOS N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs	140 (89,7)	73 (96,1)	RR = 0,93 [0,87; 1,02]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	99 (63,5)	67 (88,2)	RR = 0,72 [0,62; 0,84]	<0,05	NNT=5 [3; 8]
SAEs	21 (13,5)	14 (18,4)	RR = 0,73 [0,40; 1,36]	>0,05	-
SAEs związane z leczeniem	4 (2,6)	7 (9,2)	RR = 0,28 [0,09; 0,87]	<0,05	NNT=16 [7; 131]
Śmiertelne SAEs	2 (1,3)	1 (1,3)	RR = 0,97 [0,13; 7,39]	>0,05	-
Śmiertelne SAEs związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0007; 3,08]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania terapii	9 (5,8)	16 (21,1)	RR = 0,27 [0,13; 0,58]	<0,05	NNT = 7 [4; 16]
AEs prowadzące do przerwania terapii związane z leczeniem	7 (4,5)	14 (18,4)	RR = 0,24 [0,11; 0,56]	<0,05	NNT = 8 [5; 18]
AEs prowadzące do co najmniej 1 redukcji dawki	33 (21,2%)	32 (42,1%)	RR = 0,50 [0,34; 0,75]	<0,05	NNT = 5 [3; 12]
AEs prowadzące do co najmniej jednego wstrzymania dawkowania	60 (38,5%)	43 (56,6%)	RR = 0,68 [0,52; 0,91]	<0,05	NNT = 6 [4; 23]

Zdarzenia	ASC N=157 n (%)	BOS N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
AEs prowadzące do dostosowania dawki/przerwania leczenia	59 (37,8)	46 (60,5)	RR = 0,62 [0,48; 0,82]	<0,05	NNT= 5 [3; 12]
AEs wymagające dodatkowej terapii	103 (66,0)	67 (88,2)	RR = 0,75 [0,65; 0,87]	<0,05	NNT = 5 [4; 10]
Zgony ogółem	4 (2,6%)	1 (1,3%)	RR = 1,95 [0,30; 12,88]	>0,05	-

*wartości obliczone przez wnioskodawcę; AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane.

W czasie analizy pierwotnej (data odcięcia danych 25 maja 2020 r.) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów) dla ASC były małopłytkowość (28,8%), neutropenia (21,8%), ból głowy (16,0%), biegunka (11,5%), nadciśnienie (11,5%), nudności (11,5%) i zmęczenie (10,3%). Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- biegunki (NNT = 2 [2; 3]);
- nudności (NNT = 3 [3; 5]);
- wysypki (NNT = 7 [4; 15]);
- wymiotów (NNT = 6 [4; 11]);
- bólu brzucha (NNT = 11 [6; 41]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 5 [3; 8]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT = 6 [4; 12]);
- suchości skóry (NNT = 17 [7; 156])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla ASC i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla BOS).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu leczenia) zgłoszone w punkcie odcięcia danych 25 maja 2020 r. (populacja SAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021)

Zdarzenie	ASC N=157 n (%)	BOS N=76 n (%)	RR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Trombocytopenia	45 (28,8)	14 (18,4)	1,57 [0,94; 2,69]	>0,05	-
Neutropenia	34 (21,8)	16 (21,1)	1,04 [0,62; 1,76]	>0,05	-
Ból głowy	25 (16,0)	10 (13,2)	1,22 [0,63; 2,40]	>0,05	-
Biegunka	18 (11,5)	54 (71,1)	0,16 [0,10; 0,25]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Nadciśnienie	18 (11,5)	3 (3,9)	2,92 [0,97; 9,15]	>0,05	-
Nudności	18 (11,5)	35 (46,1)	0,25 [0,15; 0,41]	<0,05	NNT = 3 [3; 5]
Zmęczenie	16 (10,3)	7 (9,2)	1,11 [0,50; 2,56]	>0,05	-
Anemia	15 (9,6)	6 (7,9)	1,22 [0,51; 2,96]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	15 (9,6)	2 (2,6)	3,65 [0,97; 14,17]	>0,05	-
Ból stawów	14 (9,0)	1 (1,3)	6,82 [1,20; 40,32]	>0,05	-
Wysypka	11 (7,1)	18 (23,7)	0,30 [0,15; 0,59]	<0,05	NNT = 7 [4; 15]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	11 (7,1)	4 (5,3)	1,34 [0,47; 3,91]	>0,05	-
Wymioty	11 (7,1)	20 (26,3)	0,27 [0,14; 0,52]	<0,05	NNT = 6 [4; 11]
Ból pleców	10 (6,4)	1 (1,3)	4,87 [0,84; 29,3]	>0,05	-
Kaszel	10 (6,4)	4 (5,3)	1,22 [0,42; 3,60]	>0,05	-

Zawroty głowy	10 (6,4)	2 (2,6)	2,44 [0,62; 9,78]	>0,05	-
Ból kończyn	10 (6,4)	5 (6,6)	0,97 [0,36; 2,66]	>0,05	-
Podwyższony poziom amylazy	9 (5,8)	4 (5,3)	1,10 [0,37; 3,29]	>0,05	-
Astenia	9 (5,8)	1 (1,3)	4,38 [0,75; 26,60]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	9 (5,8)	2 (2,6)	2,19 [0,56; 8,90]	>0,05	-
Zaparcia	8 (5,1)	4 (5,3)	0,97 [0,32; 2,98]	>0,05	-
Niestrawność	8 (5,1)	3 (3,9)	1,30 [0,39; 4,44]	>0,05	-
Bezsenność	8 (5,1)	1 (1,3)	3,90 [0,66; 23,86]	>0,05	-
Podwyższony poziom lipazy	8 (5,1)	5 (6,6)	0,78 [0,28; 2,21]	>0,05	-
Świąd	8 (5,1)	5 (6,6)	0,78 [0,28; 2,21]	>0,05	-
Ból brzucha	7 (4,5)	11 (14,5)	0,31 [0,13; 0,75]	<0,05	NNT = 11 [6; 41]
Ból w górnej części brzucha	7 (4,5)	5 (6,6)	0,68 [0,24; 1,99]	>0,05	-
Podwyższony poziom ALAT	6 (3,8)	21 (27,6)	0,14 [0,06; 0,32]	<0,05	NNT = 5 [3; 8]
Podwyższony AspAT	6 (3,8)	16 (21,1)	0,18 [0,08; 0,43]	<0,05	NNT = 6 [4; 12]
Zmniejszony apetyt	6 (3,8)	6 (7,9)	0,49 [0,17; 1,40]	>0,05	-
Gorączka	5 (3,2)	6 (7,9)	0,41 [0,14; 1,22]	>0,05	-
Suchość skóry	3 (1,9)	6 (7,9)	0,24 [0,07; 0,87]	<0,05	NNT = 17 [7; 156]
Hipofosfatemia	2 (1,3)	4 (5,3)	0,24 [0,05; 1,12]	>0,05	-

*wartości obliczone przez wnioskodawcę; ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W czasie analizy pierwotnej (data odcięcia danych: 25 maja 2020 r.) odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi podejrzanymi o związek z badanym leczeniem był niższy w grupie leczonej ASC w porównaniu z grupą BOS (odpowiednio 63,5% vs 88,2%). Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów) obejmowały małopłytkowość i neutropenię w ramieniu ASC. W grupie kontrolnej, leczonej BOS były to: biegunka, nudności, zwiększona aktywność ALAT, wymioty, wysypka, zwiększona aktywność AspAT, neutropenia i trombocytopenia.

Zastosowanie asciminibu, w porównaniu z bosutynibem, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia następujących działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem):

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (NNT = 5 [3; 8]);
- nudności (NNT = 4 [3; 5]);
- biegunki (NNT = 2 [2; 2]);
- wymiotów (NNT = 5 [4; 9]);
- wysypki (NNT = 6 [4; 11]);
- ból brzucha (NNT = 12 [6; 29]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT = 4 [3; 6]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT = 6 [4; 10]);
- zmniejszonego apetytu (NNT = 17 [8; 63]);
- gorączki (NNT=20 [4; 49])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tyg. (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia, związane z leczeniem (tj. działania niepożądane; występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia) zgłoszone do momentu odcięcia danych 25 maja 2020 r. (populacja SAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021)

Zdarzenie	ASC N=157 n (%)	BOS N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem ¹	99 (63,5)	67 (88,2)	RR = 0,72 [0,62; 0,84]	<0,05	NNT = 5 [3; 8]
Trombocytopenia	31 (19,9)	10 (13,2)	RR = 1,51 [0,80; 2,92]	>0,05	-
Neutropenia	23 (14,7)	11 (14,5)	RR = 1,02 [0,54; 1,98]	>0,05	-
Ból głowy	14 (9,0)	5 (6,6)	RR = 1,36 [0,54; 3,56]	>0,05	-
Nudności	10 (6,4)	29 (38,2)	RR = 0,17 [0,09; 0,32]	<0,05	NNT = 4 [3; 5]
Anemia	8 (5,1)	3 (3,9)	RR = 1,30 [0,39; 4,44]	>0,05	-
Biegunka	7 (4,5)	53 (69,7)	RR = 0,06 [0,03; 0,13]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Wymioty	5 (3,2)	18 (23,7)	RR = 0,14 [0,05; 0,34]	<0,05	NNT = 5 [4; 9]
Wysypka	4 (2,6)	15 (19,7)	RR = 0,13 [0,05; 0,36]	<0,05	NNT = 6 [4; 11]
Ból brzucha	1 (0,6)	7 (9,2)	RR = 0,07 [0,01; 0,42]	<0,05	NNT = 12 [6; 29]
Podwyższony poziom ALAT	1 (0,6)	21 (27,6)	RR = 0,02 [0,004; 0,13]	<0,05	NNT = 4 [3; 6]
Podwyższony poziom AspAT	1 (0,6)	14 (18,4)	RR = 0,03 [0,01; 0,20]	<0,05	NNT = 6 [4; 10]
Zmniejszony apetyt	1 (0,6)	5 (6,6)	RR = 0,10 [0,02; 0,62]	<0,05	NNT = 17 [8; 63]
Gorączka	0 (0,0)	4 (5,3)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	NNT=20 [4; 49]

ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT -Aminotransferaza asparaginowa; *wartości obliczone przez wnioskodawcę;

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii

W czasie analizy pierwotnej (odcięcie danych 25 maja 2020 r.) odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, był wyższy w grupie leczonej BOS w porównaniu z ASC (odpowiednio 21,1% vs 5,8%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były trombocytopenia i neutropenia w grupie leczonej ASC.

Zastosowanie ASC, w porównaniu z BOS, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma TKI, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:

- ≥ 1 zdarzenia niepożądanego (NNT = 7 [4; 16]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=20 [8; 49]);
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej (NNT=39 [11; 570]);
- biegunki (NNT=39 [11; 570])

w okresie obserwacji do 25 maja 2020 roku (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,9 miesięcy od randomizacji do zakończenia; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 43,4 tygodnia (zakres, 0,1-129,9) dla asciminibu i 29,2 tygodnia (zakres, 1,0-117,0) dla bosutynibu.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (odcięcie danych 25 maja 2020 r. (populacja SAS) – badanie ASCEMBL (Réa 2021)

Zdarzenie	ASC N=157 n (%)	BOS N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	9 (5,8)	16 (21,1)	RR = 0,27 [0,13; 0,58]	<0,05	NNT = 7 [4; 16]
Trombocytopenia	5 (3,2)	1 (1,3)	RR = 2,44 [0,39; 15,63]	>0,05	-
Neutropenia	4 (2,6)	3 (3,9)	RR = 0,65 [0,17; 2,55]	>0,05	-
Podwyższony poziom amylazy	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-

Zdarzenie	ASC N=157 n (%)	BOS N=76 n (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zmniejszona frakcja wyrzutowa serca	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Udar niedokrwienny	1 (0,6)	0 (0,0)	Peto OR = 4,42 [0,07; 288,08]	>0,05	-
Podwyższony poziom ALAT	0 (0,0)	4 (5,3)	Peto OR = 0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	NNT=20 [8; 49]
Podwyższony poziom AspAT	0 (0,0)	2 (2,6)	Peto OR = 0,05 [0,002; 0,90]	<0,05	NNT=39 [11; 570]
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Biegunka	0 (0,0)	2 (2,6)	Peto OR = 0,05 [0,002; 0,90]	<0,05	NNT=39 [11; 570]
Rozlany chłoniak z dużych komórek B	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka polekowa	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Obrzęk opłucnej	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Wysypka	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-
Rak płaskonabłonkowy	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,05 [0,0001; 3,08]	>0,05	-

*wartości obliczone przez wnioskodawcę; ALAT – Aminotransferaza alaninowa; AspAT - Aminotransferaza asparaginowa

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- **Badania o niższej wiarygodności**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 11 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania asciminibu w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Charakterystyka badań oraz szczegółowy opis wyników został opisany przez wnioskodawcę w rozdz. 6 oraz 14.4, AKL wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski i wyniki płynące z włączonych badań.

W badaniu I fazy (Hughes 2016-2020 oraz Ottmann 2015) przeprowadzonym w celu ustalenia maksymalnej i zalecanej dawki asciminibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykazano korzystny profil bezpieczeństwa oraz dobrą odpowiedź na leczenie asciminibem w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej, całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, oraz odpowiedzi molekularnej (w tym większej odpowiedzi molekularnej)

W badaniach obserwacyjnych (Turkina 2021, Shukhov 2022, Khadadah 2021, Khadadah 2022, Luna 2022, Pérez-Lamas 2021, Luna 2020, Luna 2021, Garcia-Gutiérrez 2021, Prashar 2020, Hall 2021, Hall 2021, Breccia 2020, oraz Innes 2022), odnoszących się do wyników terapii asciminibem w warunkach praktyki klinicznej wykazano skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oporną na wcześniejsze terapie, w tym osób wcześniej bardzo intensywnie przeleczonych, nawet 3-4 TKI, u których osiągnięcie odpowiedzi na leczenie jest szczególnie trudne. Wnioskowana interwencja była szeroko stosowana w ramach programu kontrolowanego dostępu (MAP) w wielu krajach europejskich.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania asciminibu na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Health Canada (HC), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) oraz Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Nie podano daty przeprowadzonego wyszukiwania.

Ostatecznie wnioskodawca zdecydował w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa o uwzględnieniu następujących referencji: Charakterystyki Produktu Leczniczego Scemblix, streszczenia EPAR dla asciminibu, Planu Zarządzania Ryzykiem dla asciminibu, ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Scemblix oraz badanie pierwotne I fazy Hoch 2021, niespełniające kryteriów

włączenia do zasadniczej części analizy, ponieważ było przeprowadzone w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek oraz osób zdrowych.

Analitycy Agencji 23.03.2023 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania asciminibu.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix

Jako najczęstsze działania niepożądane terapii asciminibem wskazano: bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból stawów, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, bóle brzucha, biegunka i nudności. Jako najczęstsze działania niepożądane ≥ 3 stopnia wymieniono małopłytkowość, neutropenię, zwiększoną aktywność enzymów trzustkowych, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,4% pacjentów otrzymujących asciminib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1\%$) należały: wysięk opłucnowy (2,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (2,2%), małopłytkowość (1,7%), gorączka (1,4%), zapalenie trzustki (1,1%), pozasercowy ból w klatce piersiowej (1,1%) i wymioty (1,1%).

Wskazane w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania obejmują m.in. zahamowanie czynności szpiku, toksyczne działanie na trzustkę, wydłużenie odstępu QT.

Agencja Żywności i Leków (FDA)

W ulotce FDA w sekcji dotyczącej ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności podkreślono rolę działań niepożądanych związanych z mielosupresją (w tym trombocytopenii, neutropenią i niedokrwistością), toksycznością wobec trzustki, nadciśnienia, nadwrażliwości, toksyczności sercowo-naczyniowej, toksyczności zarodkowo-płodowej. Należy przy tym zaznaczyć, że FDA zarejestrowało dwa sposoby dawkowania asciminibu: analogiczne jak w ChPL Scemblix, tj. 40 mg/2x dobę (lub 80 mg/1x dobę) oraz wyższe, tj. 200 mg/2x dobę, u pacjentów z obecnością mutacji T315I. Niemniej jednak najczęściej notowane działania niepożądane - infekcje górnych dróg oddechowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, nudności, wysypka i biegunka, pokrywają się z wymienionymi w ChPL Scemblix. Podobnie najczęściej obserwowane nieprawidłowości laboratoryjne ($\geq 20\%$) w czasie stosowania asciminibu to zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy i zwiększenie aktywności amylazy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej – skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Scemblix (asciminib) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia, u dorosłych pacjentów po nieskuteczności wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.14 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD 10 C92.1)”.

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono jedno randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie ASCEMBL, w którym bezpośrednio porównywano terapię asciminibem i bosutynibem. Zidentyfikowano również 11 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania asciminibu w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wieloma liniami TKI. Wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności dotyczących głównie zastosowania asciminibu w praktyce klinicznej i wskazują, że asciminib jest dobrze tolerowaną opcją leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów.

W badaniu ASCEMBL jako główny punkt końcowy oceniano wskaźnik MMR w 24 tygodniu, który był statystycznie wyższy w grupie leczonej asciminibem w porównaniu do bosutynibu. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiło osiągnięcie MMR w 96 tygodniu, co również było istotnie statystycznie wyższe w ramieniu asciminibu. Pacjenci leczeni asciminibem osiągnęli statystycznie istotne wyższe wyniki w głębszej odpowiedzi molekularnej (MR4,5 w 24 tygodniu badania). Całkowita odpowiedź cytogenetyczna była również istotnie wyższa w grupie leczonej asciminibem zarówno w 24, 48, jak i 96 tygodniu badania. W przypadku przeżycia wolnego od progresji uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Całkowite przeżycie było wyższe w grupie leczonej bosutynibem (wynik nieistotny statystycznie). W odniesieniu do jakości życia, wyniki uzyskane w skali dedykowanej pacjentom z CML – MDASI-CML wskazują, na istotną statystycznie poprawę w wyniku zastosowania asciminibu w następujących kategoriach skali: nudności, brak apetytu, uczucia senności, suchości w ustach, wymiotów, biegunki, złego samopoczucia. Analiza MMRM dotycząca WPAI-CML wykazała natomiast istotne statystycznie zmniejszenie procentowego upośledzenia czynności podczas pracy oraz procentowego upośledzenia aktywności w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu asciminibu. Uzyskane w badaniu

ASCEMBL wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że terapia asciminibem wiąże się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z bosutynibem, w tym między innymi w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii czy redukcji dawkowania a także niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. biegunki, nudności, wysypki). Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej w ramieniu asciminibu był nieprawidłowy (podwyższony) poziom glukozy we krwi i poziom trójglicerydów. Ograniczenia badania ASCEMBL obejmują przede wszystkim niejednorodną populację badania, brak zaślepienia oraz fakt, iż część wyników pochodzi z danych niepublikowanych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących asciminib z innymi komparatorami (dazatynibem, nilotynibem, ponatynibem), co stanowi istotne ograniczenia analizy klinicznej.

Należy zaznaczyć, że we wnioskowanej populacji (pacjentów z CP-CML, po 2 liniach leczenia TKI) nie zidentyfikowano żadnych badań randomizowanych dla ww. komparatorów, zatem nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy sieciowej czy porównania pośredniego metodą Buchera poprzez wspólny komparator. W tej sytuacji jedynym adekwatnym rozwiązaniem było przeprowadzenie , co było możliwe, z uwagi na dostępność indywidualnych danych pacjentów z badania ASCEMBL.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Scemblix (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Technika analityczna

Użyteczności kosztów (CUA).

Interwencja

Asciminib

Komparator

Bosutynib, ponatynib, nilotynib lub dazatynib

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorcy.

Horizont Czasowy

Dożywotni (40-letni).

Model

Wykorzystano dostosowany do warunków polskich model PSM (ang. Partitioned survival model).

Stanem początkowym modelu jest „CP-CML: w trakcie leczenia 3+ linii” (ang. Chronic Phase; faza przewlekła).

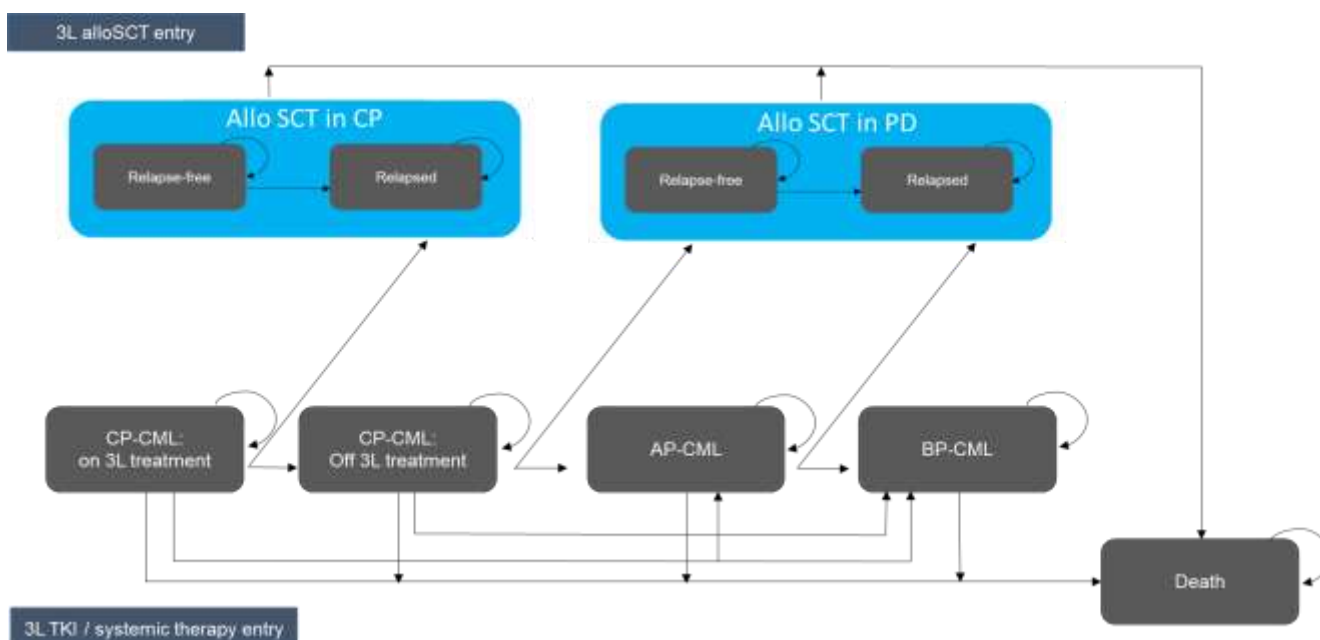
Po dyskontynuacji leczenia pacjenci mogli przejść do stanu zdrowia „CP-CML: brak leczenia 3+ linii”. Pacjenci w tym stanie zdrowia otrzymywali kolejną linię leczenia aż do momentu progresji choroby. Choroba progresywna (ang. Progressed Disease, PD) była modelowana przy użyciu dwóch stanów zdrowia: „AP-CML” (ang. Accelerated Phase; faza akceleracji) i „BP-CML” (ang. Blast Crisis Phase; faza kryzy blastycznej).

W modelu uwzględniono możliwość przeprowadzenia allo-SCT jako kolejnej opcji leczenia po niepowodzeniu zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych lub w ramach leczenia choroby progresywnej. Rozważano dwa odrębne modele dla pacjentów, którzy otrzymali allo-SCT w fazie przewlekłej i progresywnej choroby. Modele allo-SCT obejmowały stany zdrowia: bez nawrotu i po nawrocie choroby.

Cykl modelu trwa 30,4 dni. Nie zastosowano korekty połowy cyklu

Model wykonano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego MS Excel 365 z wykorzystaniem VBA.

Strukturę modelu przedstawiono na schemacie poniżej.



Rysunek 2. Struktura modelu wykorzystanego w AE

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu oparto na danych pochodzących z badania ASCEMBL (TTD, oraz wskaźniki odpowiedzi w trakcie 6 i 12-miesięcznej obserwacji) dla porównania z bosutynibem lub wyników ██████████ dla porównań z ponatynibem, nilotynibem oraz dazatynibem, które obejmowało dane z 96-tygodniowej obserwacji badania ASCEMBL.

W badaniu ASCEMBL nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla asciminibu i bosutynibu. Przeżycie całkowite oszacowano na podstawie danych dla surogatowego punktu końcowego – odpowiedzi molekularnej (MMR) w 6 miesiącu obserwacji. W analizie wrażliwości testowano alternatywne podejścia.

Długość stosowania porównywanych interwencji szacowano na podstawie czasu do zakończenia leczenia (TTD). Dla asciminibu i bosutynibu za najlepiej dopasowane modele uznano ██████████. Alternatywne rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Dla ponatynibu, nilotynibu i dazatynibu dostępna była wyłącznie mediana TTD, w związku z czym wybrano model ██████████.

Uwzględnione koszty

- Koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty dodatkowej opieki medycznej;
- Koszty ALLO-SCT;
- Koszty kolejnych linii leczenia;
- Koszty opieki końca życia.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie załączników do uchwał Rady NFZ oraz komunikatów DGL – NFZ dotyczących raportów refundacyjnych.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wagi użyteczności z badania ASCEMBL niezależnie od ramienia badania, z podziałem na okres w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia. Dla stanów niedostępnych w badaniu ASCEMBL (stany AP i BP) wartości użyteczności wyznaczono na podstawie badania Szabo 2010. Wagi

użyteczności stanów zdrowia dla modeli allo-SCT określono na podstawie wtórnych opracowań, w tym przede wszystkim raportu NICE dla ponatynibu. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia określono na podstawie wtórnych opracowań uwzględniających założenia dotyczące tego efektu. Uwzględniono dane z modeli farmakoekonomicznych dla przewlekłej białaczki szpikowej przedkładanych NICE. Ze względu na dożywotni horyzont czasowy w analizie wnioskodawcy uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się obserwowanej kohorty pacjentów z wykorzystaniem danych dotyczących wag użyteczności z populacji generalnej Polski.

Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Tabela 26. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz				Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności	175 926 PLN za dodatkowy QALY				Wytyczne AOTMiT
Koszt Scemblix (60 tabl.)					Wnioskodawca
Koszt pozostałych leków	Koszt 1 mg imatynibu: 0,0123 PLN Koszt 1 mg nilotynibu: 0,4809 PLN Koszt dobowej dawki ponatynibu: 783,3329 PLN Koszt 1 mg dazatynibu: 1,3948 PLN Koszt 1 mg bosutynibu: 0,7074 PLN				Obwieszczenie MZ, Sprawozdanie NFZ II kw. 2022, Raport Refundacyjny NFZ 02.09.2022 Komun kat DGL 01.03.2023
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Zdarzenie niepożądane	ICD-10	Koszt	Założenia	Założenia
	Ból brzucha	R10	1 830,00 PLN	F46	
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	R74.0	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003)	
	Niedokrwistość	D50	2 988,00 PLN	S06	
	Ból stawów	M25.50	1 417,00 PLN	H87C	
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	-	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa	
	Kaszel	R05	2 126,00 PLN	D37F	
	Zmniejszony apetyt	R63.8	2 952,00 PLN	K27	
	Biegunka	K59.1	1 830,00 PLN	F46	
	Zmęczenie	R53	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa	
	Ból głowy	R51	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa	
	Nadciśnienie	I10	1 559,00 PLN	E88	
	Hipofosfatemia	E83.3	5 078,00 PLN	K28F	
Zwiększona lipaza	E71.3	5 078,00 PLN	K28F		

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
	Zapalenie nosogardzieli	J00	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa
	Mdłości	R11	1 830,00 PLN	F46
	Neutropenia	D70.1	2 988,00 PLN	S06
	Wysypka	R21	1 594,00 PLN	J49
	Małopłytkowość	D69.6	2 988,00 PLN	S06
	Wymioty	R11.1	1 830,00 PLN	F46
	Zaparcie	K59.0	1 830,00 PLN	F46
	Sucha skóra	L85.3	1 594,00 PLN	J49
	Gorączka	R50.9	1 594,00 PLN	S55F
	Mialgia	M79.1	1 653,00 PLN	H86
	Ból kończyny	M25.5	1 417,00 PLN	H87C
	Świąd	L29.9	1 949,00 PLN	J39
	Ból mięśniowo-szkieletowy	M79	1 653,00 PLN	H86
	Wysięk opłucnowy	J90	3 129,00 PLN	D26
	Podwyższony poziom bilirubiny	E80.7	2 479,00 PLN	G18
	Hipokaliemia	E87.5	1 653,00 PLN	K26
	Hiperglikemia	R73.9	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa
	Hipermagnezemia	E83.42	1 653,00 PLN	K26
	Hipokalcemia	E83.51	1 653,00 PLN	K26
	Zdarzenia kardiologiczne	-	9 786,87 PLN	Leczenie OZW: JGP E11, E12G, E15, E16, E17G
	Obrzęk powierzchniowy	R60.9	486,72 PLN	Hospitalizacja jednodniowa
	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	-	2 988,00 PLN	S06, założenie
Koszt realizacji programu	692,24 PLN na miesiąc Ryczałt za diagnostykę na poziomie kosztu produktu o kodzie 5.08.08.0000020 Wydawanie leku co miesiąc o koszcie produktu 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”			Zarządzenie 43/2022/DGL Prezesa NFZ
Koszt allo-HSC	223 428,25 PLN (świadczenia S22, 5.51.01.0016022 i S23, 5.51.01.0016023 z ich udziałem jak w 2020 roku)			Statystyki NFZ 2022,

Parametr / założenie	Wartość parametru					Źródło
						Zarządzenie 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt dodatkowej opieki medycznej	Koszt dodatkowej opieki medycznej			3-miesięczny koszt		Założenia, Statystyki NFZ 2022, Zarządzenie 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie 44/2022/DGL Prezesa NFZ
	Choroba przewlekła (CP)	W trakcie leczenia 3+ linii		974,60 PLN		
		Po zakończeniu leczenia 3+ linii		812,12 PLN		
		Po allo-SCT, brak nawrotu		4 788,10 PLN		
		Po allo-SCT, po nawrocie		6 415,30 PLN		
	Choroba postępująca (ang. <i>Progressed disease</i> , PD)	Faza akceleracji (AP)		5 203,96 PLN		
		Faza kryzy blastycznej (BP)		22 146,49 PLN		
		Po allo-SCT, brak nawrotu		6 852,58 PLN		
Po allo-SCT, po nawrocie		18 638,25 PLN				
Kolejne linie leczenia	Tak – odsetek wykorzystania leków:					
	Stany kliniczne modelu	Nilotynib	Dazatynib	Ponatynib	Imatynib	Bosutynib
	Choroba przewlekła (CP)	12%	11%	40%	4%	33%
	Choroba postępująca (PD)	12%	11%	40%	4%	33%
	Po allo-SCT, brak nawrotu (CP i PD)	8%	3%	6%	3%	2%
Po allo-SCT, po nawrocie (CP i PD)	35%	15%	27%	13%	11%	
Dawkowanie leków	2 tabl./d ascimin bu 500 mg/d bosutynibu, 45 mg/d (lub 30 mg/d) ponatynibu, 800 mg/d (2x 400 mg) nilotyn bu i 100 mg/d dazatynibu					Założenia, Program B.14., ChPL Scemblix
Wyjściowa charakterystyka chorych		vs Bosutynib	vs Ponatynib	vs Nilotynib	vs Dazatynib	ASCEMBL
	Odsetek kobiet	47,8%	65,4%	43,6%	47,3%	
	Wiek w punkcie początkowym analizy	50,97	57,70	52,76	48,40	
Horyzont czasowy	40 lat, cykl 1 miesiąc					Założenie
TTT: asciminib vs bosutynib		Asciminib		Bosutynib		ASCEMBL
	Model	Log-logistyczny		Log-logistyczny		
	Parametr skali					

Parametr / założenie	Wartość parametru						Źródło		
	Parametr kształtu								
TTD: asciminib vs ponatynib			Asciminib		Ponatynib		ASCEMBL, Cortes 2018		
	Model		Wykładniczy		Wykładniczy				
	Parametr skali								
TTD: asciminib vs nilotynib			Asciminib		Nilotynib		ASCEMBL, Giles 2010		
	Model		Wykładniczy		Wykładniczy				
	Parametr skali								
TTD: asciminib vs dazatynib			Asciminib		Dazatynib		ASCEMBL, Russo Rossi 2013		
	Model		Wykładniczy		Wykładniczy				
	Parametr skali								
Korelacja OS z danymi dla leków	Zależny od MMR w 6 miesiącu OS						Założenie, wyników trwającego badania <i>Haematological Malignancy Research Network</i> , Smith 2018		
Wskaźniki MMR	Asciminib vs bosutynib		Asciminib vs ponatynib		Asciminib vs nilotynib		Asciminib vs dazatynib		ASCEMBL, Cortes 2018, Tan 2019, założenia
	Asciminib	Bosutynib	Asciminib	Ponatynib	Asciminib	Nilotynib	Asciminib	Dazatynib	
Wyniki allo-SCT			Faza przewlekła		Faza progresywna				Jabbour 2011
	OS								
	Model		Log-normalny		Log-logistyczny				
	Parametr skali								
	Parametr kształtu								
	Przeżycie wolne od nawrotu								
	Model		Log-normalny		Log-logistyczny				
	Parametr skali								

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
	Parametr kształtu		
% z allo-SCT	6,84% kończących leczenia i u których występuje progresja		Założenie, dane kanadyjskie
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Asciminib, bosutynib: tabela 11. AE wnioskodawcy Ponatinib, nilotinib, dazatyn b: tabela 12. AE wnioskodawcy		ASCEMBL Cortes 2018, Giles 2010, Tan 2019
Wagi użyteczności stanów	CP, leczeni: 0,85 CP, po leczeniu: 0,83 AP: 0,66 BP: 0,39 Allo-SCT, bez nawrotu: 0,71 Allo-SCT, po nawrocie: 0,59		ASCEMBL Szabo 2010, NICE TA451
Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności	Tabela 15. AE wnioskodawcy		NICE TA401, NICE TA451, NICE TA70
Wpływ starzenia na wagi użyteczności	Uwzględniony (tabela 16. AE wnioskodawcy)		Golicki 2015

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego w porównaniu do bosutynibu

Parametr	Technologia	Komparator
	Asciminib	Bosutinib
Efekt [LY]	■	■
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [LY]		■
Efekt inkrementalny [QALY]		■
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt leku [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■
ICUR [zł/QALY]		■
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt leku [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■
ICUR [zł/QALY]		■

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego w porównaniu do ponatynibu

Parametr	Technologia	Komparator
	Asciminib	Ponatinib
Efekt [LY]	■	■
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [LY]		■
Efekt inkrementalny [QALY]		■
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt leku [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■
ICUR [zł/QALY]		■
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt leku [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■
ICUR [zł/QALY]		■

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego w porównaniu do nilotynibu

Parametr	Technologia	Komparator
	Asciminib	Nilotinib
Efekt [LY]	■	■
Efekt [QALY]	■	■

Efekt inkrementalny [LY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt leku [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt leku [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego w porównaniu do dazatynibu

Parametr	Technologia	Komparator
	Asciminib	Dasatinib
Efekt [LY]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [LY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt leku [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt leku [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ wyniósł:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą NFZ.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy prezentuje poniższa tabela.



Tabela 31. Oszacowane ceny progowe [zł]

Cena progowa	Komparator			
	Bosutynib	Ponatinib	Nilotinib	Dasatinib

W związku z istnieniem badania RCT, gdzie wykazano przewagę asciminibu nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza deterministyczna

Przeprowadzono łącznie 88 scenariuszy analizy wrażliwości.



Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące:



⁵ 175 926 zł/QALY



Rysunek 3. Diagram tornado. Asciminib vs bosutynib, wariant z RSS



Rysunek 4. Diagram tornado. Asciminib vs ponatynib, wariant z RSS



Rysunek 5. Diagram tornado. Asciminib vs nilotynib, wariant z RSS



Rysunek 6. Diagram tornado. Asciminib vs dazatynib, wariant z RSS

Analiza probabilistyczna

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności równym 175 926 zł/QALY prawdopodobieństwo kosztowej efektywności asciminibu względem wybranych komparatorów wynosi od [redacted] w wariacie z RSS, zaś bez uwzględnienia RSS mieści się w zakresie [redacted]. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy probabilistycznej

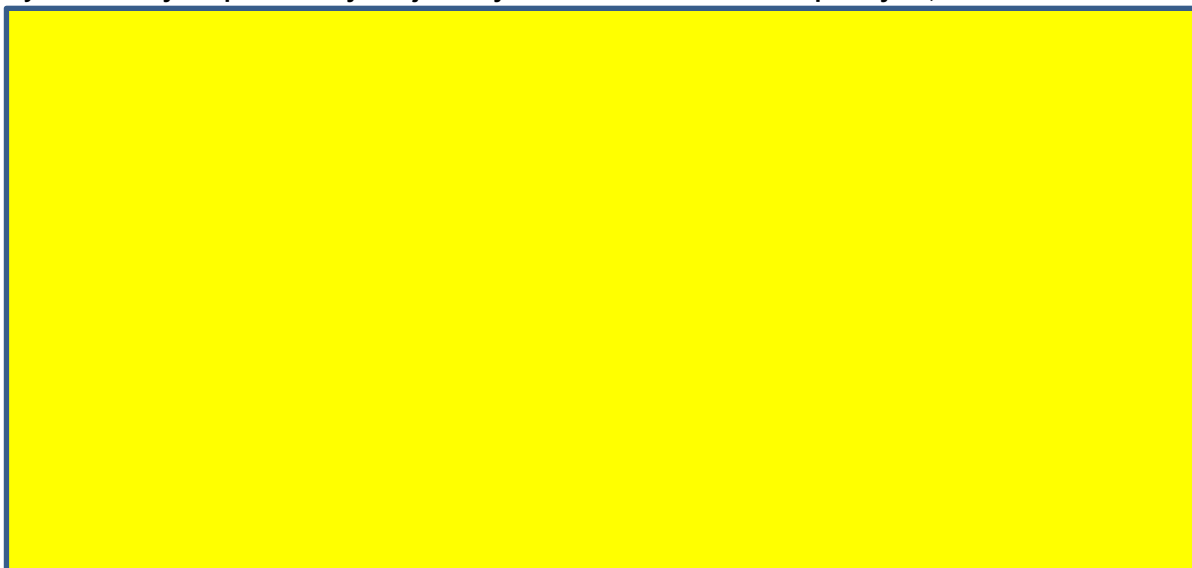
Wariant porównania		Prawdopodobieństwo opłacalności	
		Z RSS	Bez RSS
Asciminib vs.	Bosutynib	[redacted]	[redacted]
	Ponatinib	[redacted]	[redacted]
	Nilotinib	[redacted]	[redacted]
	Dasatinib	[redacted]	[redacted]



Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs bosutynib, z RSS



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs ponatynib, z RSS



Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs s nilotynib, z RSS



Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Asciminib vs dazatynib, z RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Odniesiono się w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 40-letni, w ocenianej populacji tożsamy z dożywotnim.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przedstawione dowody nie są wystarczające do stwierdzenia różnicy w OS dla asciminibu względem bosytynibu w badaniu ASCEMBL.

OS został estymowany na podstawie surogatowego punktu końcowego – MMR. Przedstawione przez wnioskodawcę krzywe KM dla OS bazującego na MMR (na podstawie wyników badania HMRN, rysunki: 17 oraz 18 AE wnioskodawcy) wydają się naruszać założenie proporcjonalnego hazardu.

Okres zbierania danych dla wskaźników odpowiedzi (12 miesięcy) w badaniu jest znacznie krótszy od horyzontu czasowego analizy (40 lat). Podobnie w przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, gdzie modelowano dane z 96-tygodniowej obserwacji badania ASCEMBL.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Odnaleziono raporty CADTH oraz NICE w których dokonano oceny modelu wnioskodawcy. Model przedłożony NICE uwzględniał tylko dwie opcje ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych: opartą na długości leczenia oraz CCyR. Model oceniany przez CADTH był rozszerzony o dodatkowe warianty analizy i analogicznie jak model oceniany w niniejszej AWA opierał się na korelacji MMR z OS. Wyniki modelu ocenianego przez NICE świadczyły, że stosowanie

(wyniki były zgodne z wynikami scenariuszy analiz wrażliwości których założenia odpowiadały założeniom modelu dla NICE).

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono ocenę zgodności sposobu modelowania z wynikami badań obserwacyjnych. Nie odnaleziono badań których wyniki mogłyby posłużyć do walidacji zewnętrznej modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Scemblix (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. płatnik publiczny), zgodnie z art. 14 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Grupa limitowa

Uwzględniono finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Poziom odpłatności

W analizie uwzględniono, iż lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie

Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa

Wnioskodawca oszacowania populacji docelowej oparł o:

- liczby całkowitej populacji pacjentów stosujących poszczególne leki w programie B.14. w latach 2016 – 2021;
- odsetka pacjentów stosujących więcej niż 1 lek w programie w danym roku określonego na podstawie danych NFZ za lata 2019 – 2020;

- [redacted] na podstawie opinii ekspertów;
- wyników modelu Analizy ekonomicznej w zakresie ryzyka dyskontynuacji leczenia w programie B.14. w zależności od stosowanego leku;
- [redacted] na podstawie opinii ekspertów;
- [redacted] w przypadku jego refundacji na podstawie opinii ekspertów;

Udziały w rynku

Udziały technologii alternatywnych oszacowano na podstawie danych dotyczących udziałów w programie B.14 w latach 2016-2021 ekstrapolowane na lata 2022-2024.

Tabela 34. Udziały technologii alternatywnych w rynku przejmowanym przez asciminib.

Substancja	2022	2023	2024
Nilotinib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dazatinib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bosutinib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ponatinib	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Koszty

W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków refundowanych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty realizacji programu lekowego;
- koszty przeszczepu allo-HSC.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (w PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane przedstawiono w rozdziale 3.3. AWA
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.1. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.1. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wskazane przez wnioskodawcę:

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej Analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, analiza wrażliwości wykazała niewielki wpływ założeń modelu analizy ekonomicznej na wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet.”
- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.)”.
- „Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących przewlekłej białaczki szpikowej w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych lub danych z badań międzynarodowych. Niemniej jednak wyniki wszystkich dostępnych opcji oceny liczebności populacji docelowej przeprowadzone ze względu na zidentyfikowane ograniczenia wskazywały na podobny zakres dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego w przypadku refundacji wnioskowanej technologii”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano zmienność wyników dla 96 alternatywnych scenariuszy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Scemblix (asciminib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania pozwalające na uwolnienie środków potrzebnych do sfinansowania refundacji wnioskowanej technologii polegające na:

1. wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017-2021, tj. 15%);
2. objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Porównanie zapisów projektu programu lekowego z zapisami ChPL

Tabela 38. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) stan ogólny 0-2 według WHO; 8) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, u których występuje oporność lub nietolerancja na imatynib i oporność a bo nietolerancja leczenia którymkolwiek inhibitorem drugiej generacji. <p>Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 10) pojawienie się objawów nadwrażliwości na asciminib; 11) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 12) stan sprawności 3-4 według WHO; 13) brak remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku; 14) brak redukcji BCR-ABL1 do < 1% po 12 miesiącach leczenia [IS]; 15) wykonanie zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 16) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph +) lub nowych mutacji; 17) ciąża; 18) karmienie piersią. <p>[Brak zapisu odnoszącego się do obecności mutacji T315I, przy. Analityka]</p>	<p>Wskazanie rejestracyjne Scemblix nie wyklucza zastosowania ascimin bu u chorych z T315I, ponieważ brak jest takiego ograniczenia w ChPL Scemblix.</p> <p>Niemniej jednak w dokumencie EMA EPAR 2022 podano, iż Wnioskodawca wyjaśnił, że nie ma na celu dopuszczenia ascimin bu również do leczenia pacjentów z CML-CP Ph+ z mutacją T315I, którzy otrzymali dwa lub więcej TKI. Dodatkowo w dokumencie tym wskazuje się:</p> <p>Proponowane wskazanie pozwala na leczenie pacjentów z mutacją T315I, jednak wnioskodawca nie zamierzał zezwolić na leczenie pacjentów Ph+ CML-CP z mutacją T315I, którzy otrzymali dwa lub więcej TKI. Łącznie 48 pacjentów z mutacją T315I było leczonych ascimin bem w badaniu dodatkowym X2101 w dawce 200 mg dwa razy na dobę, zalecaną dla tej populacji. AE stopnia ≥ 3 (56,3%) i SAE (20,8%) były zgłaszane z większą częstością w porównaniu z ramieniem ascyminibu w głównym badaniu (odpowiednio 50,6% i 13,5%). Jednak liczba pacjentów z mutacją T315I była stosunkowo ograniczona, a mediana ekspozycji była znacznie dłuższa (69,8 tygodni) w porównaniu z głównym badaniem (43,4 tygodni). Nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa, a częstość przerwania badania z powodu działań niepożądanych byao spójna z kluczowym badaniem (6,3%). Mimo braku bezpośredniego porównania, profil bezpieczeństwa asciminibu wydaje się korzystny w porównaniu z zarejestrowaną alternatywą dla tej subpopulacji - ponatynibem.</p>	<p>W badaniu rejestracyjnym ASCSEMBL, stanowiącym jednocześnie podstawę niniejszej analizy klinicznej, obecność mutacji T315I stanowiła kryterium wykluczenia z badania. W związku z tym, skuteczność i bezpieczeństwo w takiej populacji nie zostało ocenione.</p> <p>W aktualnym programie lekowym B.14 pacjenci z mutacją T315I nie są kwalifikowani do leczenia nilotynibem, dazatynibem i bosutynibem. Chorzy Ci mogą być leczeni tylko ponatyn bem. Amerykańskie wytyczne kliniczne NCI 2023, NCCN 2022 i ASH 2022 nie wykluczają jednak możliwości zastosowania asciminibu u chorych z mutacją T315I, zwłaszcza bo niepowodzeniu ponatyn bu. Z kolei w większości odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, agencje rekomendują finasowanie leku w populacji bez mutacji T315I (NICE 2023, SMC 2022, CADTH 2022, HAS 2022 i AWMSG 2022).</p> <p>Mając na uwadze powyższe, zdaniem Agencji należałoby rozważyć ograniczenie populacji leczonej do chorych bez mutacji T315I.</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Scemblix (substancja czynna asciminib) we wskazaniu: leczenie trzeciej linii i dalszych przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.03.2023 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (CADTH 2022, NICE 2022, SMC 2022, HAS 2022 oraz G-Ba 2022) i jedną rekomendację negatywną (PBAC 2022), które odnosiły się do zastosowania asciminibu (wnioskowanej technologii) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. W jednej rekomendacji (AWMSG 2022) zapisano, iż nie przeprowadzono własnej oceny asciminibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.

W rekomendacjach pozytywnych odnoszono się do stosowania leku Scemblix w ramach wczesnego dostępu do terapii we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo, kanadyjska agencja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022) zaleciła refundację asciminibu w przypadku spełnienia następujących warunków: niepowodzenie leczenia lub nietolerancja 2 lub więcej wcześniejszych terapii TKI, pacjenci w fazie przewlekłej, niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej, z brakiem mutacji T315I lub V299L. W rekomendacjach pozytywnych głównie powoływano się na wyniki badania ASCEMBL. Jedynie australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację finansową dla asciminibu stosowanym w rozpatrywanej populacji pacjentów z CML-CP, uznając szacunki finansowe za niewiarygodne i powołując się na brak wiarygodnego porównania wnioskowanej technologii z ponatynibem oraz nilotynibem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Scemblix (asciminib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2022	Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.	Negatywne rekomendacja – uznano, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności asciminibu w porównaniu z nilotynibem jest prawdopodobnie słuszne, pomimo niepewności związanej z przeprowadzonym porównaniem pośrednim obu technologii. Uznano jednak, że twierdzenie o równoważnej skuteczności asciminibu w porównaniu z ponatynibem nie jest słuszne. Stwierdzono, że dostępne dane nie potwierdzają lepszego profilu bezpieczeństwa asciminibu w stosunku do nilotynibu lub ponatynibu. PBAC uznał, że rozsądną podstawą do ustalenia opłacalnej ceny asciminibu byłoby porównanie wnioskowanej technologii z TKI drugiej generacji. PBAC uznał szacunki finansowe za niewiarygodne.
CADTH 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z chromosomem Philadelphia – dodatnia przewlekła białaczka szpikowa (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP) wcześniej leczona 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.	Pozytywne rekomendacja – zalecono refundację asciminibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP) wcześniej leczonych 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) w przypadku spełnienia następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia lub nietolerancja 2 lub więcej wcześniejszych terapii TKI;

		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w fazie przewlekłej; niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej; brak mutacji T315I lub V299L.
NICE 2022	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej po 2 lub więcej inh bitorach kinazy tyrozynowej.	Pozytywna rekomendacja – w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu asciminib jest zalecany jako opcja leczenia przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia bez mutacji T315I po zastosowaniu 2 lub więcej inhibitorów kinazy tyrozynowej u osób dorosłych. Asciminib zaleca się tylko wtedy, gdy firma dostarcza lek zgodnie z umową handlową.
SMC 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML-CP), wcześniej leczonych dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) i bez znanej mutacji T315I.	Pozytywna rekomendacja – akceptacja do stosowania. Powołano się na otwarte badanie III fazy, gdzie asciminib wiązał się ze znacznie wyższym odsetkiem głównych odpowiedzi molekularnych niż inne TKI u pacjentów z CML-CP Ph+, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa TKI i nie mieli mutacji T315I.
AWMSG 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph + CML) w fazie przewlekłej (CP), wcześniej leczonych dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej i bez znanej mutacji T315I.	Brak rekomendacji – Agencja nie przeprowadzała własnej oceny z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.
HAS 2022	Leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej bez mutacji T315I wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi na rynku inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) i nawracającymi lub opornymi lub nietolerującymi TKI, zgodnie z oceną lekarza lub którzy byli wcześniej leczeni co najmniej 3 TKI i u których leczenie pozostałymi TKI jest przeciwwskazane”.	Pozytywna rekomendacja – w ramach wczesnego dostępu we wskazaniu „leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej bez mutacji T315I”: <ul style="list-style-type: none"> uprzednio leczonych wszystkimi dostępnymi w terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) i nawrotem lub opornością lub nietolerancją na TKI, zgodnie z oceną lekarza; uprzednio leczonych co najmniej 3 TKI i dla których leczenie pozostałymi TKI jest przeciwwskazane.
G-Ba 2022	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, Ph+, po ≥ 2 wcześniejszych terapiach.	Pozytywna rekomendacja – w ramach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, Ph+, po ≥ 2 wcześniejszych terapiach

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (zarówno dla jednostki dawki leku 20 mg, jak i 40 mg)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie wskazano	Zgody indywidualne	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie wskazano	Refundacja zgodnie z rejestracją	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Scemblix jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) – w Austrii i Niemczech. Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych w tych krajach, natomiast zaznaczono, iż nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.01.2023 r., znak PLR.4500.2134.2022.17.PRU, PLR.4500.2135.2022.18.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.01.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Scemblix, *Asciminibum*, Tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN:07613421131616,
- Scemblix, *Asciminibum*, Tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Problem zdrowotny

ICD-10 C 92.1 – przewlekła białaczka szpikowa

Definicja

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. myeloproliferative neoplasms, MPN), których istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku.

Epidemiologia

CML stanowi około 15% wszystkich białaczek, a zapadalność CML na całym świecie szacowana jest na 0,8 przypadku na 100 000 osób. W 2019 roku na wszystkie białaczki szpikowe w Polsce zachorowało 669 mężczyzn i 571 kobiet.

Rokowanie

Przed wprowadzeniem do leczenia TKI u chorych na CML w przebiegu choroby u większości osób można było wyodrębnić 3 następujące po sobie fazy: CP (o średnim czasie trwania 3–5 lat), AP (9–12 miesięcy) i BP (3–6 miesięcy), z medianą czasu przeżycia chorych wynoszącą około 3–4 lat. W części przypadków obserwowano bezpośrednie przejście z CP do BP. U chorych leczonych TKI, niezależnie od fazy choroby, szybko dochodzi do eliminacji klonów komórkowych z obecną t(9;22), co w większości przypadków przekłada się na bezobjawowy przebieg schorzenia, dłuższe OS oraz mniejszą częstość transformacji CP do AP/BP. Od czasu zastosowania TKI mediana czasu przeżycia chorych na CML nie została osiągnięta i z pewnością będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat.

Odmiernym zagadnieniem jest przebieg choroby u chorych na CML poddanych allo-HSCT, które jest leczeniem z wyboru u osób wykazujących oporność na TKI. Przeprowadzenie allo-HSCT w tej grupie chorych umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy choroby. Trzeba jednak pamiętać, że 5-letnie OS jest wyraźnie niższe niż u chorych leczonych za pomocą TKI (60% vs.90%). Możliwy jest także nawrót choroby po allo-HSCT. Skumulowana częstość wznów po 15 latach wynosi 8%, a w przypadku dawcy niespokrewnionego — 2%. W ocenie szans na uzyskanie wyleczenia i/lub długotrwałego przeżycia należy także uwzględnić śmiertelność okołoprzeszczepową, ryzyko transplantacyjne według EBMT (ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation) oraz jakość życia po allo-HSCT, często obniżoną wskutek występowania objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologie alternatywne wnioskodawca uznał: dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib. W opinii analityków Agencji wybór był zasadny, zgodny z wytycznymi klinicznymi i aktualną praktyką w Polsce. Warto zauważyć, iż wytypowane komparatory są również wskazywane w opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie ASCEMBL, w którym bezpośrednio porównywano terapię asciminibem i bosutynibem. Zidentyfikowano również 11 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania asciminibu w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wieloma liniami TKI. Wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności dotyczących głównie zastosowania asciminibu w praktyce klinicznej i wskazują, że asciminib jest dobrze tolerowaną opcją leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów.

W badaniu ASCEMBL jako główny punkt końcowy oceniano wskaźnik MMR w 24 tygodniu, który był statystycznie wyższy w grupie leczonej asciminibem w porównaniu do bosutynibu. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiło osiągnięcie MMR w 96 tygodniu, co również było istotnie statystycznie wyższe w ramieniu asciminibu. Pacjenci leczeni asciminibem osiągnęli statystycznie istotne wyższe wyniki w głębszej odpowiedzi molekularnej (MR4,5 w 24 tygodniu badania). Całkowita odpowiedź cytogenetyczna była również istotnie wyższa w grupie leczonej asciminibem zarówno w 24, 48, jak i 96 tygodniu badania. W przypadku przeżycia wolnego od progresji uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Całkowite przeżycie było wyższe w grupie leczonej bosutynibem (wynik nieistotny statystycznie). W odniesieniu do jakości życia, wyniki uzyskane w skali dedykowanej pacjentom z CML – MDASI-CML wskazują, na istotną statystycznie poprawę w wyniku zastosowania asciminibu w następujących kategoriach skali: nudności, brak apetytu, uczucia senności, suchości w ustach, wymiotów, biegunki, złego samopoczucia. Analiza MMRM dotycząca WPAI-CML wykazała natomiast istotne statystycznie zmniejszenie procentowego upośledzenia czynności podczas pracy oraz procentowego upośledzenia aktywności w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu asciminibu.

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących asciminib z innymi komparatorami (dazatynibem, nilotynibem, ponatynibem), co stanowi istotne ograniczenia analizy klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

Uzyskane w badaniu ASCEMBL wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że terapia asciminibem wiąże się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z bosutynibem, w tym między innymi w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii czy redukcji dawkowania a także niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. biegunki, nudności, wysypki). Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej w ramieniu asciminibu był nieprawidłowy (podwyższony) poziom glukozy we krwi i poziom trójglicerydów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z istnieniem badania RCT, gdzie wykazano przewagę asciminibu nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (CADTH 2022, NICE 2022, SMC 2022, HAS 2022 oraz G-Ba 2022) i jedną rekomendację negatywną (PBAC 2022), które odnosiły się do zastosowania asciminibu (wnioskowanej technologii) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. W rekomendacjach pozytywnych głównie powoływano się na wyniki badania ASCEMBL. Jedynie australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację finansową dla asciminibu stosowanym w rozpatrywanej populacji pacjentów z CML-CP, uznając szacunki finansowe za niewiarygodne i powołując się na brak wiarygodnego porównania wnioskowanej technologii z ponatynibem oraz nilotynibem.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Badanie ASCEMBL

- Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D i wsp. Efficacy and Safety Results from ASCEMBL, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood*, 2020; 136 (Supplement_2): LBA-4. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143816>
- Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C i wsp. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* 2023.
- Mauro MJ, Lang F, Kim DW i wsp. Clinical Development of Asciminib (ABL001): A Randomized Phase 3 Study of Asciminib vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2018; 18, S223. doi:10.1016/j.clml.2018.07.094
- Mauro MJ, Lang F, Kim D-W i wsp. Clinical development of asciminib (ABL001) in chronic myeloid leukemia (CML): A randomized phase 3 study vs. Bosutinib. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps7081 (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C i wsp. A Multicenter, Randomized Phase 3 Study of Asciminib (ABL001) vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 TKIs. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2019, 19, S286–S287. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.230>
- Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C i wsp. A multicenter, randomized phase III study of asciminib (ABL001) versus bosutinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37:15_suppl, TPS7070-TPS7070. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS7070 (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Mauro MJ, Minami Y, Rea D i wsp. Efficacy and Safety Results from Ascembl, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: Update after 48 Weeks. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 310. doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121023077> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Mauro MJ, Boquimpani C, Rea D i wsp. CML-417: ASCEMBL Phase 3 Health-Related Quality of Life (HRQL) Comparison of Asciminib and Bosutinib for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated with 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2021, VOLUME 21, SUPPLEMENT 1, S336, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265021017857> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Réa 2021 (publikacja główna)**
Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, Kim DW, Apperley JF, Abdo A, Fogliatto LM, Kim DDH, le Coutre P, Saussele S, Annunziata M, Hughes TP, Chaudhri N, Sasaki K, Chee L, García-Gutiérrez V, Cortes JE, Aimone P, Allepuz A, Quenet S, Bédoucha V, Hochhaus A. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.202009984.
- Rea D, Mauro MJ, Hochhaus A i wsp. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib versus bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): Week 96 update. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1; 7004. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7004 (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Rea D, Hochhaus A, Mauro MJ i wsp. Efficacy and safety results from ascembl, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: wk 96 update. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (114-117).
- Rea D, Hochhaus A, Mauro MJ i wsp. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: wk 96 update; 2022; European Hematology Association 2022 https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357019/delphine.rea.efficacy.and.safety.results.from.ascembl.a.phase.3.study.of.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ace_id%3D2233%2Asearch%3Dasciminib (dostęp: 27.03.2023 r.)

- Smith BD, Cortes JE, Rea D i wsp. CML-353: health Care Resource Utilization (HCRU) with Asciminib and Bosutinib among Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): results from the Multicenter, Open-Label Phase 3 ASCEMBL Trial. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2021, 21, S334
- Badania o niższej wiarygodności**
- Breccia M, Russo Rossi AV, Martino B i wsp. Asciminib Italian managed access program: efficacy profile in heavily pre-treated CML patients, *EHA Library* 2022, 357574; P712./ *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (1163-1164) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357574/massimo.breccia.asciminib.italian.managed.access.program.efficacy.profile.in.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Garcia-Gutiérrez 2021 Garcia-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):16.
- Hall 2021 Hall KH, Brooks A, Waller EK. Overcoming TKI resistance in a patient with chronic myeloid leukemia using combination BCR-ABL inhibition with asciminib and bosutinib. *Am J Hematol.* 2021;96(8):E293-E295.
- Hughes 2016 Hughes TP, Goh Y-T, Ottmann OG i wsp. Expanded phase 1 study of ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, reveals significant and durable responses in patients with CML-chronic phase with failure of prior TKI therapy; *Blood* 2016 128:22; 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016; DOI: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/625/95414/Expanded-Phase-1-Study-of-ABL001-a-Potent> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Hughes 2019 Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE i wsp. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*, 2019 Dec 12;381(24):2315-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328. PMID: 31826340; PMCID: PMC7724923. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1902328/suppl_file/nejmoa1902328_protocol.pdf
- Hughes 2020 Hughes T, Mauro M, Kim DW i wsp. CML-121: Efficacy and Safety of Asciminib in Heavily Pretreated Patients with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) with Sensitivity to Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs); 2020; *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 20, S235; DOI: [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(20\)30816-8](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(20)30816-8).
- Innes 2022 Innes A, Orovboni V, Claudiani S i wsp. Asciminib use in CLM: The UK experience. *EHA Library*, 2022 357568; P706. / *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (1153-1154) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357568/andrew.innes.asciminib.use.in.cml.the.uk.experience.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Khadadah 2021 Khadadah F, Xenocostas A, Busque L i wsp. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 3610. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149588>.
- Khadadah 2022 Khadadah F, Turkina AG, Lomaia E i wsp. Canadian and Russian experiences of asciminib in chronic myeloid leukemia (CML) patients who failed multiple lines of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *EHA Library* 2022, P708./ *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (1157-1158). <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357570/fatima.khadadah.canadian.and.russian.experiences.of.asciminib.in.chronic.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Kockerols 2022 Kockerols CB, Jansses JWM, Blijlevens NMA i wsp. Clinical outcome of asciminib treatment in a real-world multi-resistant CML patient population. *EHA Library*, 2022, 357571; P709 /*HemaSphere* 2022 6 Supplement; 3 (1159-1160) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357571/camille.c.b.kockerols.clinical.outcome.of.asciminib.treatment.in.a.real-world.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (dostęp: 27.03.2023 r.)
- Kockerols 2022 Kockerols CCB, Janssen J, Blijlevens N i wsp. Treatment patterns and clinical outcomes of asciminib in a real-world multi-resistant chronic myeloid leukemia patient population. *Haematologica.* 2022 Sep 8. doi: 10.3324/haematol.2022.281386.
- Luna 2020 Luna A, Estrada N, Boque C i wsp. Safety and Efficacy Profile of Asciminib As Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients after Several Tyrosine-Kinase Inhibitors Failure. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 49–50. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-138690> (dostęp: 27.03.2023 r.)

Luna 2021 Luna A, Alonso-Dominguez JM, Estrada N i wsp. Asciminib responses in ponatinib-pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *HemaSphere*, 2021, 5:SUPPL 2 (304); doi: 10.1097/HS9.0000000000000566.

Luna 2022 Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C i wsp. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2022;101(10):2263-2270.

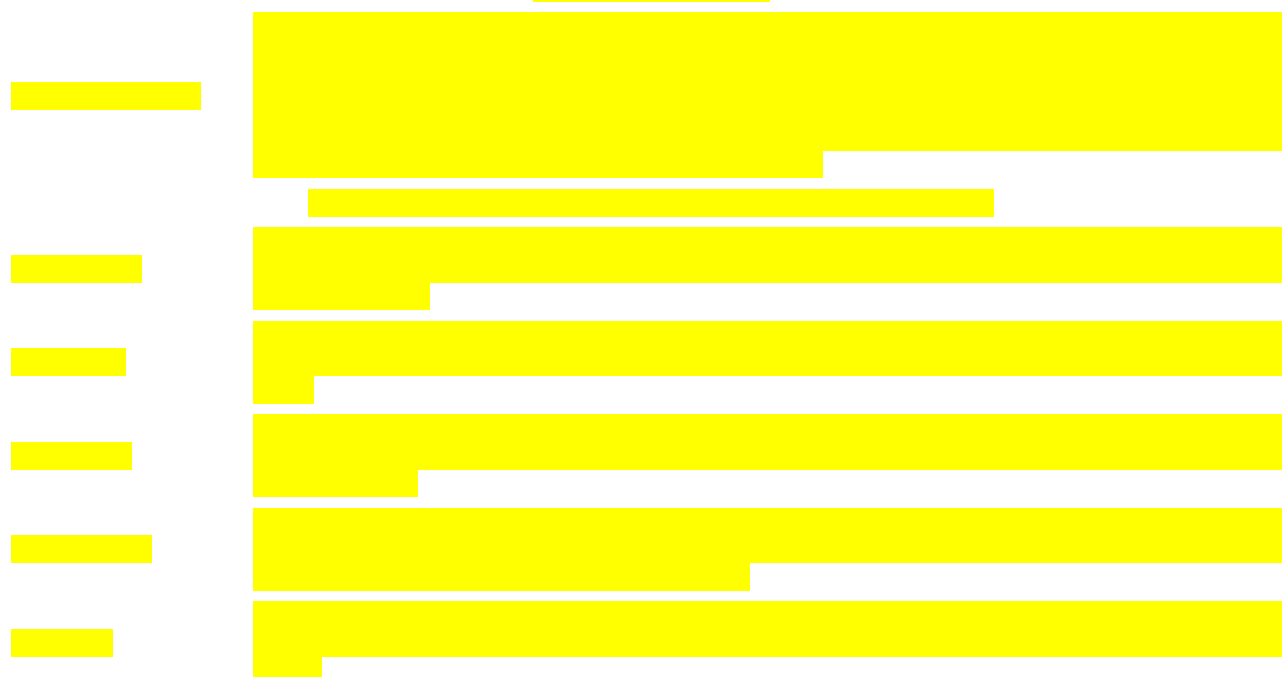
Ottmann 2015 Ottmann OG, Alimena G, DeAngelo DJ i wsp. ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, exhibits safety and promising single-agent activity in a phase I study of patients with CML with failure of prior TKI therapy. *Blood*, 2015 126:23 (138); 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2015; DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.138.138>

Pérez-Lamas 2021 Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C i wsp. Asciminib in Real-Life Clinical Practice, Safety and Efficacy Profile in Chronic Myeloid Leukemia Pretreated Patients. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 2563. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150813>.

Prashar 2020 Prashar A, Ilsar R, Roncolato F, Hopkins A. Recurrent ventricular fibrillation with different tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *HeartRhythm Case Report*, 2020;6(10): 770-773.

Shukhov 2022 Shukhov O, Turkina A, Lomaia E i wsp. Asciminib managed-access program (MAP) in Russia. *EHA Library*, 2022./ *HemaSphere* 2022 6; Supplement 3 (1175-1176) <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357580/oleg.shukhov.asciminib.managed-access.program.28map29.in.russia.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dasciminib> (dostęp: 27.03.2023 r.)

Turkina 2021 Turkina AG, Shukhov OA, Lomaia E i wsp. The First Results of Asciminib Therapy in Highly Pretreated Chronic Myeloid Leukemia Patients Under the Managed Access Program (MAP) in Russian Federation. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 1483. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145712> (dostęp: 27.03.2023 r.)



Rekomendacje kliniczne i finansowe

AJH 2022 Jabbour, Elias, and Hagop Kantarjian. "Chronic Myeloid Leukemia: 2022 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring." *American Journal of Hematology*, vol. 97, no. 9, 2022, pp. 1236–1256, doi:10.1002/ajh.26642.

AWMSG 2022 Hofherr, Mara Lacy. "Asciminib (Scemblix®)." *Oncology Times*, vol. 44, no. 8, 2022, p. 17,32-32, doi:10.1097/01.cot.0000830056.77911.03.

CADTH 2022 "View of Asciminib (Scemblix)." *Canjhealthtechnol.Ca*, <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0275/863>. (dostęp: 27.03.2023 r.)

G-Ba 2022 "Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien)." *G-ba.de*, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/884/>. (dostęp: 27.03.2023 r.)

HAS 2022	Has-Sante.Fr, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/decision_n_2022.0127dcsem_du_14_avril_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de_l.pdf . (dostęp: 27.03.2023 r.)
NCCN 2022	Nccn.org, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf . (dostęp: 27.03.2023 r.)
NCI 2023	“Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version.” National Cancer Institute, 24 Mar. 2023, https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cml-treatment-pdq . (dostęp: 27.03.2023 r.)
NICE 2022	Overview Asciminib for Treating Chronic Myeloid Leukaemia after 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors Guidance NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta813 . (dostęp: 27.03.2023 r.)
PBAC 2022	Louis, W. J., et al. “Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).” <i>The Medical Journal of Australia</i> , vol. 160, no. 5, 1994, pp. 306–307, doi:10.5694/j.1326-5377.1994.tb125843.x.
PTOK 2020	Sacha, Tomasz. “1.3. Przewlekła Białaczka Szpikowa.” <i>Med.PI</i> , http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.3.Przewlekla_bialaczka_szpikowa_200520.pdf . (dostęp: 27.03.2023 r.)
SMC 2022	Org.uk, 2022, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7245/asciminib-scemblix-final-oct-2022-amended-171122-for-website.pdf .

Pozostałe publikacje

AWA OT.4351.34.2016, Bosulif (bosutynib)	Wniosek o objęcie refundacją leku Bosulif, bosutynib, w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1), nr BIP 194/2016
ChPL Scemblix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Scemblix (ostatnia aktualizacja 02.03.2023)

