



Rekomendacja nr 43/2023

z dnia 25 kwietnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Scemblix (asciminib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Scemblix (asciminib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)” w nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem ograniczenia wskazań do stosowania do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej i z ewentualnym uwzględnieniem kryteriów: niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej, brak mutacji T315I lub V299L oraz [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Wnioskowana technologia (asciminib) stosowana jest w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniej zastosowanych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Scemblix opiera się głównie na wynikach randomizowanego badania klinicznego o akronimie ASCEMBL, porównującego asciminibu (ASC) i bosutynib (BOS). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do OS i PFS. Wykazano statystycznie istotną znaczącą poprawę w porównaniu z BOS pod względem MMR (ang. *major molecular response*), czyli większej odpowiedzi molekularnej w 24. tygodniu terapii, 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).

Jednakże, nie we wszystkich grupach różnica ta była istotna statystycznie. Zastosowanie asciminibu wiązało się bowiem z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie wskaźnika MMR w porównaniu z bosutynibem, w podgrupach pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z brakiem większej odpowiedzi cytogenetycznej, z większą odpowiedzią cytogenetyczną, u mężczyzn, u wszystkich analizowanych ras (azjatyckiej, białej i innych), u pacjentów w wieku ≥ 65 i ≥ 75 lat, u pacjentów którzy przerwali terapię ostatnim TKI z powodu nietolerancji, u pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wynoszącą 2, 3, ≥ 4 , z 3 i 4 linią leczenia randomizowanego, z obecnością mutacji w obrębie BCR-ABL1 na początku badania, z poziomem transkryptów BCR-ABL1 $< 1\%$ na początku badania.

Uzyskane w badaniu ASCEMBL wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że terapia asciminibem może wiązać 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). Natomiast zgony w czasie leczenia, przy braku różnic IS częściej odnotowywano w grupie ASC.

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących asciminib z innymi komparatorami (dazatynibem, nilotynibem, ponatynibem), co stanowi istotne ograniczenia analizy klinicznej. W związku z tym wykorzystano wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem (MAIC), uwzględniającego porównania asciminibu z pozostałymi komparatorami tj. dazatynibem, ponatynibem i nilotynibem. Wyniki MAIC nie przedstawiają porównania względem OS i PFS, sugerują jedynie, że w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej, zastosowanie asciminibu w porównaniu z ponatynibem wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą na uzyskanie MMR po 6 i 12 miesiącach. W przypadku porównania z nilotynibem i dazatynibem, wykazano, że zastosowanie asciminibu wiąże się z istotnie statystycznie wyższą szansą na uzyskanie CCyR po 6 i 12 miesiącach leczenia.



Niepewność związaną z oceną efektów ASC względem komparatorów ogranicza propozycja zawarta w Stanowisku Rady Przejrzystości dotycząca finansowania wszystkich inhibitorów TKI w nowej wspólnej grupie limitowej, choć istotne jest w tym przypadku ustalenie optymalnego limitu finansowania w grupie.

Odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do ocenianej technologii, w tym 5 pozytywnych (NICE 2022, HAS 2022, SMC 2022, CADTH 2022, G-Ba 2022) i 1 negatywną (PBAC 2022). Odnosiły się one do zastosowania asciminibu 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.

Na istotne ograniczenie populacji wskazała CADTH w swojej rekomendacji określiła zasadność leczenia dorosłych pacjentów z chromosomem Philadelphia – dodatnia przewlekła białaczka szpikowa (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP) wcześniej leczona 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, tj. 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: niepowodzenie leczenia lub nietolerancja 2 lub więcej wcześniejszych terapii TKI, pacjenci w fazie przewlekłej, niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej, brak mutacji T315I lub V299L.

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

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, pod warunkiem

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Scemblix (*asciminibum*), tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN:07613421131616 oraz Scemblix (*asciminibum*), tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623, cena zbytu netto:

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML), ICD-10: C 92.1

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą komórek macierzystych szpiku, należąca do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. *myeloproliferative neoplasms*, MPN). Stanowi około 15% wszystkich typów białaczek, z zapadalnością wynoszącą na całym świecie ok. 0,8/100 000 osób. Rozwój przewlekłej białaczki szpikowej jest związany pojawieniem się mutacji, w postaci translokacji chromosomalnej t(9;22)(q34;q11). W wyniku wymiany fragmentów chromosomów 9 (gen Abl w rejonie q34) i 22 (fragment BCR w rejonie q11) powstaje skrócony chromosom 22 — chromosom Philadelphia, który niesie nowy gen BCR-Abl, kodujący konstytutywnie aktywną fuzyjną kinazę BCR-ABL1. Związana z tym zmieniona aktywność kinazy ABL1 prowadzi do zwiększonej proliferacji komórek opornych na apoptozę i wykazujących się zaburzoną adhezją. Klinikną manifestacją opisanych zmian molekularnych jest progresja choroby z fazy przewlekłej, CP (ang. *chronic phase*) do fazy akceleracji, AP (ang. *accelerated phase*) i/lub kryzy blastycznej, BP (ang. *blastic phase*), która może prowadzić do śmierci pacjenta.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologie alternatywne wskazano dazatynib, nilotynib, bosutynib oraz ponatynib. Wszystkie wymienione technologie charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych i stosowane są w drugiej i kolejnych liniach leczenia systemowego, w przypadku nietolerancji na uprzednie leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej. Ich wybór jest również zgodny z wytycznymi klinicznymi i aktualną praktyką w Polsce.

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, allo-HSCT (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*) nie został włączony do grona komparatorów dla asciminibu ponieważ jest interwencją nefarmakologiczną, a wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2020 jest głównie zalecany w przypadku pacjentów z fazą akceleracji/kryzy blastycznej lub u pacjentów z mutacją T315I.

Podsumowując, wybór komparatorów uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Asciminib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej ABL/BCR::ABL1. Hamuje działanie kinazy ABL1 w białku fuzyjnym BCR::ABL1 i jest ukierunkowany swoiście na kieszeń mirystoilową ABL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej uwzględniono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ASCEMBL (publikacja główna Réa 2021) uwzględniające bezpośrednie porównanie asciminibu względem bosutynibu, uczestnikami którego były kobiety i byli mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, u których zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej, objęci interwencją w postaci asciminibu w dawce 40 mg dwa razy na dobę względem grupy kontrolnej otrzymującej bosutynib w dawce 500 mg raz na dobę (hipoteza superiority względem bosutynibu, liczba pacjentów ogółem, $n = 233$, w grupie asciminibu, $n = 157$, w grupie bosutynibu, $n = 76$)

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 MAP (ang. *Managed Access Program*) 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,
- Prashar 2020 – opis przypadku pacjenta z CML-CP leczonego asciminibem,
- Hall 2021 – opis przypadku pacjentki z CML-CP leczonej asciminibem, po niepowodzeniu kilku TKI,
- 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,
- Breccia 2020 – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach MAP, we Włoszech,

- Innes 2022 – abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów leczonych asciminibem w ramach MAP, w Wielkiej Brytanii.

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania ASCEMBL zostało ocenione za pomocą narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Wykazano niskie ryzyko błędu systematycznego w większości domen poza domeną dot. doboru próby dla której ryzyko jest niskie/niejasne, zaślepienia uczestników i personelu medycznego, dla której ryzyko nie jest jasne, oraz domeną dot. zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych, gdzie ryzyko błędu jest wysokie i wynika to z faktu, iż badanie ASCEMBL nie posiada zaślepienia.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach:

Pierwszorzędowe punkty końcowe

- odsetek MMR (ang. *major molecular response*) w 24 tygodniu; większa odpowiedź molekularna definiowana jako zmniejszenie logarytmu transkryptów BCR-ABL1 o $\geq 3,0$ w porównaniu ze standaryzowanym odpowiednikiem wyjściowym $\leq 0,1\%$ BCR-ABL1 / ABL% oznaczane za pomocą techniki RQ-PCR.

Drugorzędowe punkty końcowe

- OS (ang. *overall survival*); całkowite przeżycie w 96 tygodniu po przyjęciu przez pacjenta pierwszej dawki leku,
- PFS (ang. *progression-free survival*); przeżycie wolne od progresji w 96 tygodniu po przyjęciu przez pacjenta pierwszej dawki leku,
- zmiana w czasie dot. jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL 5-Dimension 5-Level*), czyli 5-wymiarowego kwestionariusza do oceny jakości życia,
- PGIC (ang. *patient's global impression of change*), ogólne wrażenie zmiany przez pacjenta chorującego na przewlekłą białaczkę szpikową,
- zmiana w czasie dotycząca nasilenia objawów przewlekłej białaczki szpikowej w stosunku do wartości początkowej wg kwestionariusza MDASI-CML (and. *MD Anderson Symptom Inventory for Chronic Myeloid Leukemia*),
- zmiana w czasie oceniana wg Kwestionariusza Upośledzenia Wydajności Pracy i Aktywności WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*).
- odsetek MMR w 96 tygodniu; większa odpowiedź molekularna definiowana j.w.,

- odsetek MMR we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych (z wyjątkiem 24 i 96 tygodnia, które zostały uwzględnione w pierwszorzędnym punkcie końcowym i kluczowym drugorzędowym),
- 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,
- pozostałe kategorie molekularnej odpowiedzi na leczenie; odsetek CyR (ang. *complete cytogenetic response*); całkowita odpowiedź cytogenetyczna (pełna, częściowa, większa, mniejsza, minimalna, brak odpowiedzi) we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych zbierania danych, w tym w 24, 48 i 96 tygodniu,

Skuteczność

Wyniki randomizowanego badania klinicznego ASCEMBL (hipoteza superiority względem bosutynibu)

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

W pierwotnej analizie skuteczności w ramieniu asciminibu (ASC) wykazano statystycznie istotną poprawę (25,5%) w porównaniu z bosutynibem (BOS) - 13,2% pod względem MMR w 24. tygodniu (różnica między grupami leczenia = 12,2%; 95% CI: 2,2, 22,3; p=0,029).

Zastosowanie asciminibu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie wskaźnika MMR w porównaniu z bosutynibem, w następujących podgrupach pacjentów z CML: z brakiem większej odpowiedzi cytogenetycznej, z większą odpowiedzią cytogenetyczną, u mężczyzn, u wszystkich analizowanych ras (azjatyckiej, białej i innych), u pacjentów w wieku ≥ 65 i ≥ 75 lat, u pacjentów którzy przerwali terapię ostatnim TKI z powodu nietolerancji, u pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej wynoszącą 2, 3, ≥ 4 , z 3 i 4 linią leczenia randomizowanego, z obecnością mutacji w obrębie BCR-ABL1 na początku badania, z poziomem transkryptów BCR-ABL1 IS na początku badania $< 1\%$.

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 jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niedojrzałość danych, oraz należy podkreślić fakt, że wpływ na całkowite przeżycie mają również terapie stosowane po asciminibie i bosutynibie.

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

Jakość życia

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.

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.

MDASI-CML

Analizy MMRM (metodą analizy wyniku) dotyczące MDASI-CML wykazały, że pacjenci leczeni ASC utrzymali podobny stan lub wykazali poprawę 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.

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.

Odsetek MMR w 96 tygodniu badania

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; $p = 0,001$.

MMR w pozostałych punktach czasowych oraz czas do uzyskania odpowiedzi

Zastosowanie asciminibu w populacji 157 pacjentów wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym wskaźnikiem MMR w porównaniu z bosutynibem ($n = 57$) od 16 tygodnia terapii, w populacji pacjentów z CP-CML po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Należy jednak zwrócić uwagę na niską liczebność populacji w grupie komparatora. Wyniki prezentowały się następująco: MMR

- w 12 tygodniu terapii był nieistotny statystycznie (ramię ASC 17,8%, ramię BOS 9,2 %, RB [95% CI], 1,94 [0,92;4,21], NNT [95% CI] brak, $p > 0,05$),
- w 16 tygodniu terapii: ramię ASC 22,8%, ramię BOS 10,5 %, RB [95% CI], 2,18 [1,10;4,45], NNT [95% CI] 9[5;55], $p < 0,05$,
- w 24 tygodniu terapii: ramię ASC 25,5%, ramię BOS 13,2 %, RB [95% CI], 1,94 [1,06;3,67], NNT [95% CI] 9[5;88], $p < 0,05$,
- w 36 tygodniu terapii: ramię ASC 26,1%, ramię BOS 11,8 %, RB [95% CI], 2,21 [1,17;4,31], NNT [95% CI] 8[5;31], $p < 0,05$,
- w 48 tygodniu terapii: ramię ASC 29,3%, ramię BOS 13,2 %, RB [95% CI], 2,23 [1,23;4,19], NNT [95% CI] 7 [4;21], $p < 0,05$.

Wyniki analizy MAIC

W ocenie nie porównywano OS i PFS.

Wyniki analizy MAIC wskazują, że w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej, zastosowanie ASC w porównaniu z ponatynibem wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą szansą na uzyskanie MMR po 6 i 12 miesiącach w analizie

podstawowej (ang. *base case*), w porównaniu z nilotynibem/dazatynibem (komparator zbiorczy) wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą szansą na uzyskanie CCyR po 6 i 12 miesiącach leczenia.

W odniesieniu do pozostałych porównań nie uzyskano istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Wyniki randomizowanego badania klinicznego ASCSEMBL

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

- niezwiązane z leczeniem- 2 (1,3%) w grupie w grupie ASC oraz 1 (1,3%) w grupie BOS,
- związane z leczeniem- 0 w grupie ASC i 1 w grupie BOS,
- zgony ogółem- 4 (2,6%) w grupie ASC oraz 1 (1,3%) w grupie BOS).

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]).

Zastosowanie asciminibu, w powyższej populacji, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych (140 (89,%) w grupie ASC vs 73 (96,1%) w grupie BOS, RR=0,93 [0,87; 1,02]), wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych (21 (13,5%) w grupie ASC vs 14 (18,4%) w grupie BOS, RR= 0,73 [0,40;1,36]), śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (2 (1,3%) w grupie ASC vs 1 (1,3%) w grupie BOS, RR=0,97 [0,13; 7,39]), śmiertelnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3%) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0007; 3,08]), zgonów ogółem (4 (2,6%) w grupie ASC vs 1 (1,3%) w grupie BOS, RR= 1,95 [0,30; 12,88]).

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%).

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%).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy grupami, w zakresie ryzyka wystąpienia trombocytopenii (31 (19,9%) w grupie ASC vs 10 (13,2%) w grupie BOS, RR= 1,51 [0,80; 2,92]), bólu głowy (14 (9,0%) w grupie ASC vs 5 (6,6%) w grupie BOS, RR= 1,36 [0,54; 3,56]), anemii (8 (5,1%) w grupie ASC vs 3 (3,9%) w grupie BOS, RR= 1,30 [0,39; 4,44]).

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 (5 (3,2%) w grupie ASC i 1 (1,3%) w grupie BOS, RR= 2,44 [0,39; 15,63], $p>0,05$ - brak istotności statystycznej) i neutropenia (4 (2,6%) w grupie ASC vs 3 (3,9%) w grupie BOS, RR= 0,65 [0,17; 2,55], $p>0,05$ - brak istotności statystycznej).

Zastosowanie asciminibu w porównaniu z bosutynibem wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia z powodu trombocytopenii (5 (3,2%) w grupie ASC i 1 (1,3%) w grupie BOS, RR= 2,44 [0,39; 15,63]), neutropenii (4 (2,6%) w grupie ASC vs 3 (3,9%) w grupie BOS, RR= 0,65 [0,17; 2,55]), podwyższonego poziomu amylazy (1 (0,6%) w grupie ASC vs 0 (0%) w grupie BOS, Peto OR= 4,42 [0,07; 288,08]), zwiększonej frakcji wyrzutowej serca (1 (0,6%) w grupie ASC vs 0 (0%) w grupie BOS, Peto OR= 4,42 [0,07; 288,08]), udaru niedokrwinnego (1 (0,6%) w grupie ASC vs 0 (0%) w grupie BOS, Peto OR= 4,42 [0,07; 288,08]), zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3%) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0001;3,08]), rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3%) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0001;3,08]), wysypki polekowej (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3 %) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0001; 3,08]), obrzęku opłucnej (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3 %) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0001; 3,08]), wysypki (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3 %) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0001; 3,08]), raka płaskonabłonkowego (0 (0%) w grupie ASC vs 1 (1,3 %) w grupie BOS, Peto OR= 0,05 [0,0001; 3,08]).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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.

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.

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, neutropenii i niedokrwistości),

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.

Ograniczenia analizy

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.

Ograniczenia dotyczą również braku zaślepienia, co może wpływać przede wszystkim na ocenę subiektywnych punktów końcowych, samodzielnie ocenianych przez pacjentów, takich jak jakość życia.

Ponadto, ograniczenie wnioskowania z wyników badania ASCSEMBL 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).

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

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim, 40-letnim horyzoncie czasowym.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

[Redacted text block]

Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ wyniósł:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą NFZ

Wyniki analizy progowej

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

W celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, która polegała na sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki oraz przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

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.



Wyniki analizy wrażliwości



Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości ma zmiana założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej.

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenia dotyczą oceny liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związane są zarówno z charakterem uwzględnionych w tym celu źródeł informacji, jak i poczynionymi założeniami w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W badaniu rejestracyjnym ASCSEMBL, stanowiącym podstawę analizy klinicznej, obecność mutacji T315I stanowiła kryterium wykluczenia z badania. W związku z tym, skuteczność i bezpieczeństwo w takiej populacji nie zostało ocenione. 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 ponatynibem. Amerykańskie wytyczne kliniczne NCI 2023, NCCN 2022 i ASH 2022 nie wykluczają jednak możliwości zastosowania asciminibu u chorych z mutacją T315I, zwłaszcza po niepowodzeniu ponatynibu. 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).

Mając na uwadze powyższe, zdaniem Agencji należałoby rozważyć ograniczenie populacji leczonej do chorych bez mutacji T315I i/lub V299L, gdyż pacjenci ze stwierdzonymi ww. mutacjami w dowolnym momencie przed włączeniem do badania nie byli włączani do ASCSEMBL.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do ocenianej technologii, w tym 5 pozytywnych i 1 negatywną:

- NICE 2022 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki szpikowej po 2 lub więcej inhibitorach kinazy tyrozynowej, gdzie asciminib był zalecany jako opcja leczenia przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia bez mutacji T315I u osób dorosłych.
- HAS 2022 (fr. *Haute Autorité de Santé*), rekomendacja pozytywna w mono terapii 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.
- SMC 2022 (ang. *Scottish Medicine Consortium*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: 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. 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.
- CADTH 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), rekomendacja pozytywna warunkowo we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chromosomem Philadelphia – dodatnia przewlekła białaczka szpikowa (Ph+ CML) w fazie przewlekłej (CP) wcześniej leczona 2 lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. 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: niepowodzenie leczenia lub nietolerancja 2 lub więcej wcześniejszych terapii TKI, pacjenci w fazie przewlekłej, niebędący w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej, brak mutacji T315I lub V299L.
- G-Ba 2022 (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, Ph+, po ≥ 2 wcześniejszych terapiach.
- PBAC 2022 (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), rekomendacja negatywna we wskazaniu: leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, którzy byli wcześniej leczeni dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej. 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 optymalnej ceny asciminibu byłoby porównanie wnioskowanej technologii z TKI drugiej generacji. PBAC uznał szacunki finansowe za niewiarygodne.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.01.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.2134.2022.17.PRU, PLR.4500.2135.2022.18.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Scemblix, Asciminibum, tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131616, Scemblix, Asciminibum, tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady nr 43/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Scemblix (asciminibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Scemblix (asciminibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”
2. Raport nr OT.423.1.1.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Scemblix (asciminib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30.03.2023r.