

Rekomendacja nr 72/2016

z dnia 29 listopada 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto
(blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do
przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol.
roztw., w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem
ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych
limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub
oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, **pod warunkiem** utworzenia i prowadzenia rejestru oraz zaproponowania mechanizmu podziału ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne, jednakże nie jest ono dostępne w formie pełnotekstowej, a jedynie jako abstrakt konferencyjny. Zgodnie z wynikami, które w nim są przedstawione, stosowanie blinatumomabu w porównaniu z komparatorem wiązało się z istotnie statystycznie: niższym ryzykiem zgonu (mediana czasu przeżycia całkowitego dla interwencji wynosiła 7,8 miesiąca w porównaniu z 4,0 miesiącami dla komparatora), wyższą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie w postaci remisji całkowitej, wyższą szansą wystąpienia remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopojezy/remisji całkowitej z niepełną odpowiedzią hematologiczną.

Wyniki badania jednoramiennego również wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii: remisję całkowitą/remisję całkowitą z częściową regeneracją hematopojezy osiągnęło 43% pacjentów, remisję całkowitą uzyskało 33% pacjentów, progresja choroby wystąpiła u 14%

pacjentów, brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 21% pacjentów, odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej odnotowano u 82% pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że terapia ostrej białaczki limfoblastycznej blinatumomabem jest w porównaniu ze standardową opieką nieefektywna kosztowo. Oszacowany ICUR ponad 3 krotnie przewyższał ustawowo ustalony próg efektywności kosztowej. Dodatkowo, współczynnik ten jest bardzo wrażliwy na długość horyzontu czasowego analizy. Skrócenie horyzontu do 10 lat, powoduje ponad dwukrotny wzrost wartości ICUR. Interpretując te wyniki należy mieć również na uwadze, że zaimplementowane w modelu dane dot. skuteczności leczenia pochodziły z dwóch różnych badań (dla interwencji z jednoramiennego badania MT103-211, natomiast dane dla komparatora pochodziły z retrospektywnego badania obserwacyjnego).

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych z czego 3 były pozytywne, 2 negatywne oraz 1 pozytywna warunkowa. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwe korzyści stosowania omawianego leku. Natomiast w rekomendacjach negatywnych podkreślano wysokie koszty leczenia oraz brak badań porównawczych. Rekomendacja warunkowa wskazuje na możliwe korzystne efekty, ale jednocześnie wymogiem było wykazanie opłacalności na akceptowalnym poziomie.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia dotyczące analizy ekonomicznej oraz klinicznej, wysoki jednostkowy koszt opakowania, rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne, ale również biorąc pod uwagę możliwą korzyść jaką może odnieść pacjent, za zasadne wydaje się objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, który sprawi, że płatnik będzie płacił za leczenie tych pacjentów, u których blinatumomab okazał się skuteczny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., kod EAN: 590999125637, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

W badaniach cytogenetycznych określa się ponadto obecność (+) bądź brak (-) genu Philadelphia (Ph) skojarzonego z obecnością genu BCR-ABL. Ostre białaczki limfoblastyczne bez obecności genu Philadelphia (Ph(-)) stanowią średnio 75% ALL z limfocytów B u dorosłych pacjentów.

Nie istnieje jednoznaczna definicja podziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Wg klasyfikacji WHO co najmniej 20% blastów w szpiku stanowi wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, jednakże w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25% (wartości

poniżej 20% definiowane są jako chłoniaki limfoblastyczne). Postaci ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi są definiowane indywidualnie.

Białaczka limfoblastyczna najczęściej występuje w wieku dziecięcym, wśród osób dorosłych jest natomiast uznawana za chorobę rzadką (mediana wieku chorych wynosi 14 lat). W populacji powyżej 18 r.ż. ostre białaczki limfoblastyczne stanowią około 20% wszystkich białaczek. Zachorowalność wśród dorosłych szacowana jest na 0,4-1,5/100 000 i jest największa u osób powyżej 65 roku życia. Spośród ALL częstszą postacią są białaczki wywodzące się z komórek prekursorowych B, stanowią średnio 76% wszystkich ALL.

Nie ma danych dotyczących epidemiologii ostrych białaczek w Polsce, w związku z tym również dokładna liczba zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce nie jest znana. Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów są niepełne i uwzględniają podział na białaczki ostre i przewlekłe. Na podstawie raportu Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie) obejmującego dane za lata 2004-2010 stwierdzono ogólnie 643 zachorowań rocznie na ostre białaczki, w tym średnio 105 zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne (mediana, zakres 75-130).

Postacie choroby wywodzące się z komórek prekursorowych linii B występują z podobną częstotliwością u obu płci.

Częstość występowania remisji całkowitej (CR) w ostrych białaczkach limfoblastycznych jest duża, jednakże pomimo dobrej odpowiedzi na leczenie mogą występować późne nawroty choroby, nawet po ponad 2 latach.

Rokowanie u dorosłych pacjentów z nawrotem choroby jest złe, ponadto pogarsza się wraz z wiekiem oraz szybkością uzyskania remisji. Pacjenci przed 30 rokiem życia z pierwszą remisją choroby trwającą ponad 2 lata mają większą szansę długotrwałego przeżycia niż osoby starsze, a także niż pacjenci, u których wczesny nawrót choroby nie może być leczony za pomocą obecnie dostępnych terapii. Ponadto, leczenie nawrotów choroby rzadko rokuje długoterminowe przeżycie.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: asparaginasum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyte, dacarbazine, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastinum oraz vincristinum. Wszystkie wyżej wymienione leki są refundowane w ramach chemioterapii i dostępne są dla pacjentów bezpłatnie.

Obecnie nie funkcjonuje żaden program lekowy obejmujący pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia, w związku z czym możliwe jest jedynie wskazanie refundowanych technologii medycznych we wskazaniu szerszym niż wnioskowana populacja.

Zgodnie z polskimi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 wśród stosowanych schematów złożonych chemioterapii wymieniany jest schemat FLAM-CAMP (fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab), natomiast w najnowszych europejskich wytycznych ESMO 2016 jako „leczenie standardowe” wymieniony jest schemat FLAG-Ida (fludarabina, cytarabina, idarubicyna).

Opis wnioskowanego świadczenia

Blinatumomab jest przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocyty T (TCR – ang. T-cell receptor) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Blincyto jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Wnioskowane wskazanie poprzez zapisane w ramach programu lekowego kryteria włączenia oraz wykluczenia odnosi się do populacji węższej niż ta zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

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.

Skuteczność wnioskowanej terapii została przedstawiona na podstawie następujących badań:

- Badanie TOWER – pierwotne badanie z randomizacją (RCT), porównujące blinatumomab (BLI) z 1 z 4 schematów leczenia standardowego (FLAG +/- antracyklina, schematy oparte na cytarabinie w wysokich dawkach, schematy oparte na metotreksacie w wysokich dawkach lub schematy oparte na klofarabinie), opisane w 1 publikacji: abstrakcie konferencyjnym Topp 2016. Do badania włączono 405 pacjentów, nie podano w nim okresu obserwacji. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 1 z 5 możliwych punktów w skali Jadada (utrata punktów wynika z braku zaślepienia, braku pełnego opisu metody randomizacji oraz braku informacji dotyczących utraty chorych i okresu obserwacji)
- 3 badania jednoramienne:
 - MT103-211 – badanie eksperymentalne; opisane w 3 publikacjach (Topp 2015, Amgen 2016, EMA 2015). Okres obserwacji w badaniu wynosił maksymalnie 37 tygodni, włączono do niego 189 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 8 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
 - 20120310 – analiza retrospektywna, w której oceniano różne schematy chemioterapii w populacji dopasowanej do populacji z badania MT103-211; opisane w 2 publikacjach (EMA 2015, Amgen 2014). Do badania włączono 1139 pacjentów. Okres obserwacji był indywidualny dla każdego pacjenta, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty uzyskania najbardziej aktualnych danych. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 z 8 możliwych punktów w skali NICE (utrata punktu nastąpiła w związku z faktem, iż nie podano informacji, czy pacjenci byli włączani kolejno);
 - badanie MT103-206 – badanie przedstawione w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Zostało ono opisane w 4 publikacjach (Topp 2014,

Amgen 2014a, Amgen 2014b, Amgen 2013). Okres obserwacji obejmował wizyty kontrolne po ostatnim cyklu leczenia, oceniające skuteczność do 24 mies. od rozpoczęcia leczenia. Po ukończeniu 2. letniego okresu obserwacji zbierano informacje dot. przeżycia co najmniej co 6 mies. aż do zgonu lub przynajmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia. Do badania włączono 36 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 8 z 8 możliwych punktów w skali NICE. Wyniki nie zostały poniżej przedstawione gdyż oceniano w nim inną dawkę blinatumomabu niż we wnioskowanym programie lekowym i ChPL.

Wnioskodawca nie przedstawił badań odnoszących się do skuteczności praktycznej omawianej technologii.

Skuteczność na podstawie RCT

Zgodnie z wynikami badania TOWER stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem wiązało się z istotnie statystycznie:

- niższym o 29% ryzykiem zgonu (iloraz hazardów wynosił 0,71) – mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa w ramieniu BLI w porównaniu z ramieniem komparatora (7,8 vs 4,0 miesięcy);
- ponad 2,5 krotnie wyższą szansą wystąpienia remisji całkowitej (CR – ang. *complete remission*) – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 2,63 (95% CI: 1,60; 4,30);
- ponad 2 krotnie wyższą szansą wystąpienia remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy/remisji całkowitej z niepełną odpowiedzią hematologiczną – OR=2,13 (95% CI: 1,37; 3,33)

Skuteczność na podstawie badań jednoramiennych

W badaniu jednoramiennym MT103-211 mediana czasu przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) dla okresu obserwacji wynoszącego około 10 miesięcy wyniosła 6,1 miesiąca, natomiast dla

Mediana OS była dłuższa dla pacjentów z CR/CRh (ang. *complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts* – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy) oraz minimalną chorobą resztkową (MRD – ang. *minimal residual disease*) niż dla pacjentów z CR/CRh bez odpowiedzi MRD, mediany wynosiły odpowiednio 11,5 oraz 6,7 miesiąca. Czas przeżycia całkowitego osiągnięty przez pacjentów z CR/CRh z odpowiedzią MRD był jednocześnie najdłuższym OS osiągniętym w badaniu. Najkrótszy OS wynoszący 3 miesiące (mediana) osiągnęli pacjenci, u których w 36. dniu nie wystąpiła CR/CRh. Dodatkowo w publikacji EMA 2015 opisującej badanie MT103-211 określono prawdopodobieństwo 6. miesięcznego i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego, które wyniosło odpowiednio 50% i 28%.

W badaniu MT103-211 oszacowano ponadto, iż po 12 i 24 miesiącach od uzyskania remisji, w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich przeszczepu szpiku kostnego (HSCT – ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) przeżyje odpowiednio 47% i 31% pacjentów. Odsetek pacjentów z CR/CRh bez HSCT w czasie remisji, dla których czas przeżycia całkowitego wyniósł co najmniej 24 miesiące wynosił 19%.

Ogółem, do czasu ostatniej wizyty odnotowano 116 zgonów (61%),

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 miesięcy wśród chorych, którzy uzyskali CR/CRh, zgon nastąpił u 8,5%. U żadnego chorego, u którego odnotowano remisję, nie odnotowano zgonu w czasie leczenia blinatumomabem.

Ponadto, wyniki odnoszące się do 2 pierwszych cykli leczenia, co odpowiada długości czasu leczenia określonego we wnioskowanym programie lekowym, wykazały, iż w populacji głównej:

- remisję całkowitą / remisję całkowitą z częściową regeneracją hematopojezy osiągnęło 43% pacjentów;
- remisję całkowitą uzyskało 33% pacjentów;
- progresja choroby wystąpiła u 14% pacjentów;
- brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 21% pacjentów;
- odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej odnotowano u 82% pacjentów.

Według danych z badania MT103-211, po zastosowaniu 1 cyklu leczenia blinatumomabem CR/CRh uzyskało 64 pacjentów, spośród nich u 1 pacjenta nastąpił nawrót choroby. Po 2 cyklach leczenia w grupie pacjentów z CR/CRh (N=81) nawrót choroby stwierdzono u 5 pacjentów. Po 8,9 miesiącach obserwacji (mediana czasu obserwacji) nawrót choroby stwierdzono u 45,1% pacjentów, którzy wcześniej uzyskali CR/CRh.

Zgodnie z danymi cząstkowymi (dane uzyskane do dnia 15.07.2015 r.), spośród pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą w pierwszych 2 cyklach leczenia i nie przeprowadzono u nich HSCT (N=58) nawrót choroby nastąpił u 79,3% pacjentów. Natomiast spośród ogółu pacjentów zarówno w populacji badanej (FAS – ang. *full analysis set*) i głównej (PAS – ang. *primary analysis set*) w najdłuższych dostępnych medianach czasów obserwacji () nawrót choroby wystąpił u .

Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla populacji PAS wynosiła ().

Ogółem u 39,5% pacjentów w remisji (CR/CRh) przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego. U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzano częściej niż u chorych, u których odnotowano CRh (odpowiednio 44% i 22%). Ponadto, allo-HSCT częściej przeprowadzano u pacjentów, którzy przed włączeniem do badania nie byli poddawani tej procedurze niż w grupie pacjentów, dla których był to kolejny allo-HSCT (odpowiednio 52% i 17%).

Wnioskodawca przedstawił również zestawienie wyników uzyskiwanych w badaniach dla leku Blincyto (blinatumomab) oraz dla leczenia standardowego (badanie jednoramienne MT103-211 oraz retrospektywne badanie obserwacyjne 20120310).

Wyniki te mogą wskazywać, iż:

- mediana czasu przeżycia całkowitego była większa u chorych leczonych blinatumomabem (odpowiednio 6,1 miesiąca i);
- mediana czasu wolnego od nawrotu choroby była dłuższa u chorych leczonych blinatumomabem (odpowiednio 5,9 i);
- odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej był wyższy u chorych leczonych blinatumomabem tj. odpowiednio 17% ;
- prawdopodobieństwo 6. miesięcznego i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania TOWER stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem wiązało się z istotnie statystycznie:

- na niekorzyść wnioskowanej technologii:

- ponad 2 krotnie wyższą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – OR=2,04 (95% CI: 1,30; 3,21);
- na korzyść dla wnioskowej technologii:
 - niższą o 38% szansą wystąpienia zdarzenia niepożądanego w 4 stopniu nasilenia – OR=0,62 (95% CI: 0,39; 0,99);

Zgodnie z wynikami badania TOWER, zdarzenia niepożądane ogółem występowały z równą częstością u pacjentów stosujących blinatumomab oraz standardowe leczenie, jednakże w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w ocenianej grupie BLI w porównaniu z komparatorem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej blinatumomab w porównaniu z pacjentami stosującymi standardowe leczenie (odpowiednio: 62% vs 45%).

W badaniu jednoramiennym wykazano że:

- zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 . występowały u 82% pacjentów;
- ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 64% pacjentów;
- zgony spowodowane działaniami niepożądanymi odnotowano u 3 osób (1,6%);
- działania niepożądane (ADR – ang. *adverse drug reactions*) wystąpiły u 88% pacjentów, ADR w stopniu nasilenia ≥ 3 . stwierdzono u 56% pacjentów, a ciężkie ADR u 37%. Najczęstszymi ADR były: reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67,2%), gorączka (59,8%), zakażenia nieznanym patogenem (42,9%), bóle głowy (34,4%), gorączka neutropeniczna (28,0%), obrzęk obwodowy (25,9%), nudności (24,3%), hipokaliemia (23,8%), zakażenia bakteryjne (20,6%), zaparcia (20,6%) oraz niedokrwistość (20,1%).

Zgodnie z ChPL do najczęściej występujących działania niepożądanych leku Blincyto (blinatumomab) należy:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, zespół uwalniania cytokin, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, drżenie, zawroty głowy, niedociśnienie, kaszel, zaburzenia żołądka i jelit, wysypka, bóle pleców, kończyn, stawów i kości, gorączka, obrzęki obwodowe, dreszcze, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, reakcje na infuzję i związane z nią objawy;
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): posocznica, zapalenie płuc, leukocytoza, limfopenia, burza cytokinowa, nadwrażliwość, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, zespół rozpadu guza, stan splątania, dezorientacja, encefalopatia, afazja, parestezje, drgawki, zaburzenia poznawcze, osłabienie pamięci, tachykardia, obrzęk, zmniejszenie stężenia immunoglobulin, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zespół przesiąkania włósniczek.

Zidentyfikowano następujące informacje dotyczące ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa:

- w dokumencie FDA opisano specjalne ostrzeżenia dotyczące związanego ze stosowaniem blinatumomabu występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności;
- w bazie ADRReports przedstawiono odnotowane liczby przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem blinatumomabu, pokrywały się one z tymi wymienionymi w ChPL.

Na stronie EMA odnaleziono dodatkowo informację dotyczącą dodania do ChPL leku Blincyto (blinatumomab) ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zapalenia trzustki oraz złagodzenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ fakt następujące aspekty:

- we włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem;
- jedyne przedstawione randomizowane badanie kliniczne odnoszące się do wnioskowanej technologii jest dostępne jedyne w formie abstraktu konferencyjnego. Abstrakt ten nie zawiera wszystkich informacji niezbędnych do jego weryfikacji;
- część wyników pochodząca z badań MT103-211 oraz MT103-206 pochodziła z nieopublikowanych materiałów;

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badania MT103-211 oraz 20120310 cechowały odmienne okresy obserwacji dlatego też przedstawione zestawienia wyników ma charakter bardziej poglądowy;
- schematy chemioterapii stosowane we włączonych do analizy klinicznej badaniach nieco różnią się od schematów chemioterapii stosowanych w aktualnej praktyce w Polsce;
- włączone do analizy randomizowane badanie TOWER jest badaniem trwającym po zakończonej rekrutacji chorych, w związku z czym nie ma dostępnych ostatecznych wyników i wniosków z tego badania; W badaniu nie opisano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania oraz alokacji pacjentów do grup, a także nie zastosowano zaślepienia;
- w badaniu MT103-211 dane dla przeżycia całkowitego w badaniu nie są jeszcze pełne, gdyż planowany czas zakończenia badania to czerwiec 2017 roku;
- zidentyfikowano rozbieżności dotyczące liczebności całej analizowanej populacji (FAS) w publikacjach dotyczących badania MT103-211. W publikacjach Topp 2015 oraz EMA 2015 liczebności zarówno dla populacji FAS, jak i populacji głównej (PAS) wynosiły 189 pacjentów. Natomiast w materiałach uzupełniających dostarczonych przez wnioskodawcę (Amgen 2016) populacja FAS liczyła 225 pacjentów. Nie opisano z czego wynikają te różnice;

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka (RSS – ang. *risk shering scheme*) podmiot

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 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.

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym (obliczenia zostały przeprowadzone przy założeniu około 40-letniego horyzontu czasowego, który może być interpretowany jako dożywotni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy w perspektywie wspólnej oraz NFZ (ze względu na fakt, że wnioskowany lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie) w analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie wyniki dla płatnika publicznego. W modelu uwzględniono dyskontowanie: koszty 5%, efekty 3,5%. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne:

- koszty substancji czynnych (koszty w ramieniu ocenianej interwencji dla substancji czynnej blinatumomab oraz koszty w ramieniu komparatora dla substancji czynnych wchodzących w skład schematów hyper-CVAD R-hyper-CVAD, FLAM, mini-FLAM),
- koszty hospitalizacji
- koszty monitorowania
- koszty dodatkowe związane z leczeniem (pełna morfologia krwi z parametrami biologicznymi oraz mielogram)
- koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych
- koszty opieki paliatywnej.

Uwzględniając powyższe założenia ICUR wyniósł:

- 417 486,35 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
- ██████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR oraz aktualny próg opłacalności, cena progowa wnioskowanego leku wynosi:

- 3 510,30 PLN – bez uwzględnienia RSS;
- ██████████ PLN – z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą wrażliwości, parametrami, które w największym stopniu wpływają na wynik analizy ekonomicznej wnioskodawcy są wartości stóp dyskontowych, a także przyjęte prawdopodobieństwo przeżycia. Dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy zmiana ICUR względem wartości z analizy podstawowej była nie większa niż 12%, przy czym dla większości parametrów nie przekroczyła 2%.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii względem wpływu na jakość życia pacjentów. W modelu wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności zawarte w publikacji *Aristides 2015* -

badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii w populacji dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B;

- krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (KM) dla całkowitego przeżycia, dla grupy Blincyto uzyskano z badania MT103-211, natomiast dla komparatora z badania historycznego (Amgen 2014). W celu przeprowadzenia modelowania konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badań, co wiąże się z dużą niepewnością (czas obserwacji w badaniu dla ocenianej interwencji kończy się na 25 miesiącu, natomiast dla komparatora na 60. miesiącu);
- w rekomendacji Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 poruszono kwestię kosztów specjalistycznej pompy infuzyjnej wymaganej do podania blinatumomabu. Według autorów rekomendacji w modelu otrzymanym do oceny były one niedoszacowane. W analizach wnioskodawcy, nie odniesiono się do kwestii ewentualnych kosztów związanych z jej zakupem. Należy zaznaczyć, że pominięcie tych kosztów powoduje niedoszacowanie kosztów całkowitych w ramieniu ocenianej interwencji;
- w analizie wnioskodawcy przyjęto liczbę zużytych fiolek leku Blincyto (blinatumomab) na poziomie 42. Nie jest to wartość zgodna z odnalezionymi rekomendacjami refundacyjnymi SMC 2016 oraz Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2015), w których w ocenianych modelach przyjęto liczbę fiolek na poziomie 46, co także może zaniżyć koszty w ramieniu ocenianej interwencji;
- w wycenie kosztów w ramieniu blinatumomabu oraz w ramieniu leczenia standardowego wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań, gdyż opinie eksperckie stoją najniżej w hierarchii dowodów naukowych;
- przyjęto, że koszty związane z leczeniem działań niepożądanych będą wliczone w koszt ciągłej hospitalizacji i monitorowania chorego;
- modelowanie danych dotyczących skuteczności blinatumomabu względem komparatora opiera się na danych nieporównawczych, co wiąże się ze znaczną niepewnością uzyskiwanych w modelu efektów zdrowotnych;
- w ramach modelu wnioskodawcy uwzględniono dane na temat skuteczności schematów chemioterapii, które nieco różnią się od schematów chemioterapii stosowanych w aktualnej praktyce w Polsce.

Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji dla analizy kosztów-użyteczności, przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Przyjęto alternatywne wartości użyteczności dla stanu remisja oraz progresja choroby oraz alternatywne długości horyzontu czasowego analizy, gdyż wnioskodawca nie uwzględnił tego w swojej analizie wrażliwości. Uzyskane wyniki wskazują, że przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności, w niewielkim stopniu wpływa na wynik analizy ekonomicznej (0,08% oraz 3,33%). Natomiast przyjęcie krótszego horyzontu czasowego ma znaczny wpływ na wzrost współczynnika ICUR:

- 10 letni horyzont:
 - ICUR:
 - 913 161,26 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
 - cena progowa:
 - 1 341,54 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;

- 15 letni horyzont:
 - ICUR:
 - 706 067,83 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - [REDAKCYJNA] PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
 - cena progowa:
 - 1 877,31 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - [REDAKCYJNA] PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;

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 2016 r., poz. 1536 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 ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm).

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.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty hospitalizacji (w tym: koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia działań niepożądanych);

- koszty diagnostyki;
- monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty dodatkowe związane z leczeniem (parametry biochemiczne, morfologia, mielogram);
- koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych;
- koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię wynosić będzie: ■ w 1 roku, ■ w 2 roku.

Uwzględniając powyższe założenia, lek Blincyto z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków w wysokości:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 17,11 mln PLN w 1 roku;
 - 21,39 mln PLN w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS:
 - ■ mln PLN w 1 roku;
 - ■ mln PLN w 2 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- ze względu na brak rzeczywistych danych wnioskodawca oszacował liczebności populacji docelowej na podstawie publikacji: *Kantarjian 2004, Tavernier 2007 oraz Oriol 2010*. Uzyskana wartość może odbiegać od rzeczywistej liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia w polskich warunkach;
- dane zaczerpnięte do wyliczenia odsetka nawrotów oraz oporności na leczenie zostały zaczerpnięte z badań, które włączały osoby w wieku ≥ 15 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną, w większości badań pochodzącą zarówno z limfocytów T jak i B, dojrzałych oraz niedojrzałych, z obecnością lub bez chromosomu Philadelphia, co stanowi populację szerszą niż wnioskowana i powoduje ograniczenie wnioskowania na podstawie przedłożonego oszacowania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W związku z faktami iż:

- proponowany mechanizm podziału ryzyka w nieznacznym stopniu wpływa zarówno na obniżenie (poprawę) współczynnika ICUR oraz obniżenie inkrementalnego wpływu na budżet płatnika publicznego;
- wyniki jedyne randomizowanego badania klinicznego dowodzącego skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu z chemioterapią standardową dostępne są w formie abstraktu, co ogranicza ich wiarygodność;

zasadnym wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, który opierałby się o wyniki uzyskane dzięki stosowanej technologii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Odnośnie kryteriów kwalifikacji:

- nie zdefiniowano całkowitej remisji hematologicznej ani wznowy hematologicznej choroby, co utrudnia ocenę odpowiedzi na leczenie.

Odnosnie kryteriów wyłączenia z programu:

- nie określono kryteriów, na podstawie których należy stwierdzić progresję choroby wykluczającą udział pacjenta w programie.

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.

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

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii. Redukcji kosztów wnioskodawca przewiduje w obniżeniu kosztów leków z tych wykazów o 3,5% przy wydawaniu nowych decyzji o refundacji dotyczących analizowanych grup leków.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 5 rekomendacji klinicznych, dotyczących ocenianej technologii:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska, PTOK 2013);
- European Society for Medical Oncology (Europa, ESMO 2016);
- National Comprehensive Cancer Network (USA, NCCN 2016);
- European Working Group for Adult ALL (EWALL) 2011;
- University Health Network (UHN) 2015.

W dwóch wytycznych (PTOK 2013, ESMO 2016) wskazuje się, iż nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej, wskazywane są jedynie dostępne lub najczęściej stosowane formy terapii. Wymieniane schematy leczenia obejmują:

- schematy FLAM (PTOK 2013);
- schemat hiper-CVAD (NCCN 2016, UHN 2015);
- inne schematy.

Wytyczne EWALL 2011 jako leczenie pierwszego wyboru rekomendują przeprowadzenie autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Natomiast w wytycznych ESMO 2016 jako „leczenie standardowe” przedstawiony jest schemat FLAG-Ida.

W 3 wytycznych (NCCN 2016, ESMO 2016 oraz EWALL 2011) jako jedna z dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu opornej lub nawrotowej ALL wymieniana jest terapia blinatumomabem. W wytycznych NCCN 2016 dodatkowo wskazuje się, iż jest to opcja preferowana. Natomiast wytyczne

ESMO 2016 odnoszą się do obiecujących wyników badań II fazy dotyczących leczenia pacjentów z ALL z zastosowaniem blinatumomab, a wytyczne EWALL 2011 do możliwości redukcji minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu blinatumomabem.

Odnotowano 6 rekomendacji refundacyjne:

- 3 pozytywne:
 - All Wales Medicines Strategy Group 2016 – należy przeprowadzić ponowną ocenę po 3 latach;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2016;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016;
- 1 warunkową:
 - Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2016 – rekomendacja dotyczy pacjentów u których zastosowano co najmniej 2 linie leczenia, a warunkiem było wykazanie opłacalności na akceptowalnym poziomie;
- 2 negatywne:
 - pCODR 2016 – rekomendacja dotyczy pacjentów, u których zastosowano tylko jedną linię chemioterapii;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści stosowania leku Blincyto, wysoką częstość remisji oraz potrzebę dostępności większej ilości opcji terapeutycznych dla pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia. W 2 wytycznych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją: stosowanie leku Blincyto jako II linię terapii (HAS 2016, Francja) oraz stosowanie leku Blincyto u pacjentów, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 linie chemioterapii (pCODR 2016, Kanada).

Natomiast w negatywnych rekomendacja zwracano uwagę na obszar niepewności dotyczący porównania skuteczności blinatumomabu ze standardową chemioterapią oraz wysokiego i niepewnego współczynnika ICER.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Blincyto jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Danii, Finlandia, Holandii, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka. Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących finansowania leku w Chorwacji. Wnioskowany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.413.2016.4.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., kod EAN: 590999125637 w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”, 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) kod EAN: 5909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z

komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) kod EAN: 5909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”
2. Raport nr OT.4351.32.2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0). Analiza weryfikacyjna.