



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny)
w ramach programu lekowego:**



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.26.2019

Data ukończenia: 26 lipca 2019 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska 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 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska 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 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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 (Amgen Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. 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 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	ang. Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
alloHSCT	allogeniczne przeszczepienie komórek układu krwiotwórczego (ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation)
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
Blin	blinatumomab
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CRi	remisja całkowita z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (ang. complete remission with incomplete recover)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOR	czas trwania remisji (ang. duration of remission)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. deterministic sensitivity analysis)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC – QLQ-30	European Organization for Research and Treatment - QLQ-30
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FLAG-Ida	schemat chemioterapii składający się z: fludarabiny, wysokich dawek cytarabiny, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i idarubicyny
FLAM	schemat chemioterapii składający się z: fludarabiny, arabinozydu cytozyny i mitoksantronu
GCSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GGN	górna granica normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease)
HAS	fr. Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. incremental cost-utility ratio)

InO	inotuzumab ozogamycyny
IS	istotny statystycznie
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LYG	zyskane lata życia (ang. life years gained)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mITT	analiza wyników w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intent-to-treat)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba pacjentów
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NCPE	ang. National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
NS	nieistotny statystycznie
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p.c.	powierzchni ciała
p.p.	punkt procentowy
PALG	Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. Polish Adult Leukemia Group)
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
Ph-	brak obecności chromosome Filadelfia
Ph+	obecność chromosome Filadelfia
PO	poziom odpłatności
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
QALY	długość życia skorygowana jego jakością (ang. quality-adjusted life year)
R / R	oporna na leczenie / nawrotowa (ang. refractory / relapse)
RAP	ang. remission analysis population
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
rrALL	nawrotowa lub oporna ostra białaczka limfoblastyczna (ang. relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk sharing shame)
SCT / HSCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. stem cell transplantation)
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium
SOC / CTH	terapia standardowa
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
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
TTO	handlowanie czasem (ang. time-trade-off)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
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
ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.....	4
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	47

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	47
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła.....	88
15.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4047.2018.16.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 5907636977193
- Wnioskowane wskazanie:



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 w ramach programu lekowego.
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B,
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2019 r., znak PLR.4600.4047.2018.16.AP (data wpływu do AOTMiT 16.05.2019 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. z 2019 r. poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 5907636977193,

W ramach programu lekowego

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.06.2019 r., znak OT.4331.26.2019.TG.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.07.2019 r. pismem znak 1157/15/07/2019/WG/H&V z dnia 15.07.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018,
- [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018,
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018,
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018,
- [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018,
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Besponsa.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 5907636977193
Kod ATC	L01XC26
Substancja czynna	Inotuzumab ozogamycyny
Wnioskowane wskazanie	
Dawkowanie	<p>Produkt Besponsa należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach.</p> <p>W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka produktu Besponsa dla wszystkich pacjentów wynosi 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.). Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi oraz (albo) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.</p> <p>W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu Besponsa to 1,5 mg/m² p.c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² p.c.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² p.c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² p.c.), dniu 8. (0,5 mg/m² p.c.) i dniu 15. (0,5 mg/m² p.c.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.</p> <p>Może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki produktu Besponsa ze względu na bezpieczeństwo i tolerancję u danego pacjenta. Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać przerwania i (lub) zmniejszenia dawkowania bądź całkowitego zaprzestania podawania produktu Besponsa. Jeśli dawka zostanie zmniejszona z powodu toksyczności związanej ze stosowaniem produktu Besponsa, dawki tej nie należy ponownie zwiększać.</p>
Droga podania	Dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamicyny (CalichDMH). Inotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem - immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), które swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD22. Mała cząsteczka N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest produktem cytotoksycznym. N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika rozszczepialnego przez kwas. Na podstawie danych z badań nieklinicznych ustalono, że aktywność przeciwnowotworowa produktu Besponsa wynika z wiązania się koniugatu przeciwciało-lek (ADC) z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygenu CD22, a następnie internalizacji kompleksu ADC-CD22 i wewnątrzkomórkowego uwalniania dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny przez hydrolityczne rozszczepienie łącznika. Aktywacja dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.</p>

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, aktualnie do obrotu nie są dopuszczone inne dawki, postacie lub opakowania leku Besponasa poza wnioskowaną.

Źródło: ChPL Besponsa, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa> (data dostępu: 18.06.2019 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28.06.2017 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Besponsa jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>).
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	NIE

Źródło: ChPL Besponsa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Besponsa był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu ostro białaczka limfoblastyczna w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia opinii Rady Przejrzystości w związku z tym, że ocena tamta dotyczyła pacjenta pediatrycznego.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** [REDACTED]
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Zakwalifikowanie wnioskowanego produktu leczniczego do bezpłatnego poziomu odpłatności pacjenta jest zgodne z art. 14 ust.1 pkt 1 ustawy o refundacji, która wskazuje, że bezpłatnie dla pacjenta powinny być dostępne leki, wyroby medyczne mające udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.
- **RSS:** bez uwag do zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (kod według klasyfikacji ICD-10: C91.0) jest nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej.

Źródło: Szczeklik 2017, https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (data dostępu: 18.06.2019 r.)

Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 roku (rewizja w 2016 roku) ostre białaczki limfoblastyczne ujęto wspólnie z chłoniakami limfoblastycznymi w jedną grupę: nowotwory z progenitorów układu limfocytowego:

1. Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii B, nieokreślone
2. Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(v;11q23.3); z rearanżacjami KMT2A (MLL)
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z hiperdiploidią
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z hipodiploidią
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(1;19)(q23;1332); TCF3-PBX1
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B, podobna do BCR-ABL1
 - ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z iAMP21
3. Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii T
 - ✓ ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z wczesnych prekursorów komórek T
4. Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii NK

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Zapadalność roczną szacuje się na 1,6 / 100 000 w USA i 1,3 / 100 000 w Europie. Mediana wieku chorych wynosi 14 lat, co wynika z częstego występowania u dzieci, u których ostra białaczka limfoblastyczna wynosi 75% wszystkich białaczek, podczas gdy u dorosłych tylko 20%. Zapadalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną wzrasta ponownie > 55 r.ż. Postać z chromosomem Filadelfia stanowi około 30% przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej.

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

U dorosłych remisje w ostrej białaczce limfoblastycznej uzyskuje się w 70% przypadków, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia w ponad 90%. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć zależy od wieku – w latach 2000-2005 wynosił on u dorosłych w wieku >30 lat – 54%, 30-44 lat – 35%, 45-6- lat – 24%, a powyżej 60 lat – 13%. Obecnie wyniki ulegają dalszej poprawie ze względu na szersze zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w postaciach z obecnością chromosomu Filadelfia oraz postęp w przeszczepianiu szpiku. Występuje też zależność rokowania od podtypu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 2 ekspertów i ich stanowisko włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. śląskie)	„Dane można podać tylko szacunkowo gdyż w rejestrach nowotworów uwzględnia się nadal klasyfikację ICD-10 dwucyfrową (C91) co obejmuje zarówno ostre jak i przewlekłe białaczki limfatyczne”.	około 150 os.	Około 50-60 osób
dr n. med. Joanna Romejko-Jarosińska Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, COI im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa	„Zachorowalność 0,8-1,8/100 000 prawdopodobnie liczba aktywnie leczonych 200-250 chorych”.	„150-200 chorych rocznie”.	„Do 50”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines>);
- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- *European Leukemia Information Center* (<http://www.leukemia-net.org/content/e35/>),
- *National Comprehensive Cancer Network* (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site),
- *American Society of Clinical Oncology* (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>),
- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk>);
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- *New Zealand Guidelines Group* (www.nzgg.org.nz/search);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- *TripDataBase*, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- *National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (www.guideline.gov);
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.06.2019 r. Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 roku (NCCN 2019), polskie Stowarzyszenia Polskiej Grupy

ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – *Polish Adult Leukemia Group* z 2018 roku (PALG 2018), europejskie *European Society for Medical Oncology* z 2016 roku (ESMO 2016) oraz kanadyjskie *Alberta Health Services* z 2016 roku (AHS 2016). W przypadku odnalezienia kilku wytycznych z tego samego kraju w niniejszym opracowaniu zaprezentowano jedynie najbardziej aktualny dokument.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej</p> <p>W wytycznych opisano m.in. leczenie nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u młodych dorosłych i osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku obecności chromosomu Filadelfia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ udział w badaniu klinicznym lub ✓ inhibitor kinazy tyrozynowej ± chemioterapia lub inhibitor kinazy tyrozynowej ± kortykosteroidy lub ✓ blinatumomab (osoby z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na inhibitor kinazy tyrozynowej) lub ✓ inotuzumab ozogamycyny (osoby z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na inhibitor kinazy tyrozynowej) lub ✓ tisagenlecleucel (pacjenci w wieku poniżej 26 lat z chorobą oporną na leczenie lub z 2 lub więcej nawrotami choroby i niepowodzeniem dwóch inhibitorów kinazy tyrozynowej), • w przypadku braku obecności chromosomu Filadelfia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ udział w badaniu klinicznym lub ✓ blinatumomab (kategoria 1) lub ✓ inotuzumab ozogamycyny (kategoria 1) lub ✓ tisagenlecleucel (pacjenci w wieku poniżej 26 lat z chorobą oporną na leczenie lub z 2 lub więcej nawrotami choroby) lub ✓ chemioterapia. <p>W obu przypadkach należy rozważyć przeszczepienie szpiku.</p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>Kategorie odnalezionych dowodów i konsensusu:</p> <p>Kategoria 1 – zalecenia oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych, panuje jednomyślność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 2A – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, panuje jednomyślność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 2B – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, wypracowano konsensus NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 3 – zalecenia oparte na dowodach naukowych jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p>
<p>PALG 2018 (Polska)</p>	<p>Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych</p> <p>W dokumencie opisano m.in. leczenie nawrotów u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z brakiem obecności chromosomu Filadelfia.</p> <p>U wszystkich chorych z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej konieczna jest natychmiastowa identyfikacja dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego komórek krwiotwórczych, rodzinnego zgodnego w antygenach HLA, niespokrewnionego lub haploidentycznego. Celem jest uzyskanie remisji hematologicznej i natychmiastowe przeprowadzenie przeszczepienia szpiku. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć wybraną indukcję, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.</p> <p>Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną wywodzącą się z linii B uzależnione jest od wieku chorego, schematów indukcyj wcześniej stosowanych w terapii oraz od ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, tj. CD20 i CD22, planowanego przeszczepienia szpiku oraz dostępności leków. W terapii należy rozważyć jako opcję leczenie blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na >1% limfoblastów).</p> <p>Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną wywodzącą się z linii B w wieku poniżej 40 lat można również zastosować schemat FLAM (fludarabina, arabinozyd cytozyny, mitoksantron), o ile ten schemat nie był wcześniej stosowany jako indukcyj II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygeny CD20 na ponad 20% blastów schemat FLAM skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.</p> <p>Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną wywodzącą się z linii B w wieku powyżej 40 lat można zastosować schemat miniFLAM, o ile ten schemat nie był wcześniej stosowany jako indukcyj II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygeny CD20 na ponad 20% blastów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>schemat miniFLAM skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.</p> <p>U chorych, u których zastosowano wcześniej schemat FLAM/miniFLAM można zastosować leczenie wg programu hiper-CVAD. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów schemat hiper-CVAD skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.</p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>nie korzystano.</p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz okresu obserwacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.</p> <p><u>W wytycznych opisano m.in. postępowanie w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej nawrotowej lub opornej na leczenie.</u></p> <p>Wskazano, że nie ma uniwersalnego schematu leczenia dla tej grupy chorych oraz brakuje dowodów opartych na badaniach randomizowanych.</p> <p>Wskazuje się na nowe leki takie jak blinatumomab i inotuzumab, które wykazują obiecujące rezultaty w badaniach klinicznych II fazy porównujących je do chemioterapii standardowej (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B).</p> <p>Wskazano również najczęstsze schematy chemioterapii stosowane w tej grupie pacjentów w Europie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy zawierające fludarabine i antracyklinę np. FLAG-Ida (fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów - GCSF, idarubicyna), • schematy zawierające klofarabinę (np. schemat klofarabina w skojarzeniu z cytarabiną, cyklofosfamidem lub etopozydem), • liposomalna winkrystyna, czy też nelarabina będące zarejestrowane do zastosowania w tej populacji chorych. <p>Wytyczne wskazują też postępowanie w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej nawrotowej lub opornej na leczenie wśród pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia. U tych pacjentów powinno zastosować się inhibitory kinazy tyrozynowej nowych generacji. Pacjenci którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie nilotynibem, dasatynibem lub, pacjenci z mutacją T315I – ponatynibem. U większości chorych jest również konieczne przeprowadzenie przeszczepienia szpiku.</p> <p><i>Metodyka: dostępne na stronie internetowej http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili konflikt interesów).</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>nie korzystano.</p>
<p>AHS 2016 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej</p> <p>W wytycznych wymieniono zalecenia dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, w przypadku niepowodzenia leczenia lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii imatynibem. Wskazano, że w przypadkach takich zalecane jest rozpoczęcie stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej drugiej generacji – dasatynibu.</p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury oraz konsensus ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>nie korzystano.</p>

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2019 roku wymieniono inotuzumab ozogamycyny możliwy do zastosowania u osób z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na inhibitory kinazy tyrozynowej (zarówno u pacjentów z obecnością, jak i bez obecności chromosomu Filadelfia).

W wytycznych polskich PALG z 2018 roku wskazano że leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną wywodzącą się z linii B z brakiem obecności chromosomu Filadelfia uzależnione jest od wieku chorego, schematów indukcji wcześniej stosowanych w terapii oraz od ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, tj. CD20 i CD22, planowanego przeszczepienia szpiku oraz dostępności leków. W terapii należy rozważyć jako opcję m.in. leczenie inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na >1% limfoblastów).

W wytycznych europejskich ESMO z 2016 roku wskazano, że w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej nawrotowej lub opornej na leczenie możliwe jest zastosowanie m.in. inotuzumabu.

W wytycznych kanadyjskich ASH z 2016 roku nie wymieniono możliwości zastosowania inotuzumabu ozogamycyny.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Eskpert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najsukuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. śląskie)	Wielolekowa chemioterapia reindukująca, np.: <ul style="list-style-type: none"> FLAG (fludarabina, cytarabina, G-CSF), FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) +/- rytuksymab, cytarabina+mitoksantron. 	„95%”.	„Schematy leczenia zalecane przez PALG stosowane z wyboru do decyzji ośrodka leczącego będą stosowane znacznie rzadziej – odsetek trudny do przewidzenia”.	Tak.	-
	„Blinatumomab w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.	„Pojedynczy chorzy w ośrodkach”.	„Zastosowanie również w celu uzyskania eradykacji choroby resztkowej”.	-	Tak.
	„Przeciwciało anty CD20 + chemioterapia hyper-CVAD”.	-	„Leczenie z wyboru, zależnie od doświadczenia ośrodka leczącego”.	-	-
dr n. med. Joanna Romejko-Jarosińska, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, COI im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa	„Chemioterapia”.	„90%”.	„70%”.	Tak.	-
	„Inotuzumab”.	„7%”.	„15%”.	-	Tak.
	„Blinatumomab”.	„1%”.	„15%”.	-	Tak.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2019 poz. 50), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna (z wyłączeniem substancji stosowanych u osób poniżej 18 r.ż.): bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, crisantaspasum (ostra białaczka limfatyczna stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli), cyklofosfamid, cytarabina, dekarbazylna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, imatynib (ostra białaczka limfoblastyczna z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+)), merkaptopuryna, metotreksat, nelarabina (ostra białaczka limfatyczna w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna,
- w ramach programu lekowego: blinatumomab oraz dazatynib – w ramach programu lekowego B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)).

Szczegóły zostały przedstawione w Rozdziale 15. *Załączniki* niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia standardowa	„(...) mając na uwadze zalecenia ekspertów towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na R/R ALL stwierdzono, że komparatorem dla inotuzumabu ozogamycyny w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia standardowa. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu - w warunkach polskich schemat PALG-ALL7. Jako komparatory w kontekście polskich warunków uznaje się (...) schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: fludarabina, cytarabina, mitoksantron, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, metotreksat, rytuksymab, deksametazon oraz rytuksymab (...)”.	Bez uwag.
Blinicyto (blinatumomab)	„(...) inotuzumab ozogamycyny stanowi produkt leczniczy przeznaczony do stosowania u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia, dlatego, w ramach docelowych komparatorów dla ocenianej interwencji należy wziąć pod uwagę dodatkowo także preparat, który nie jest obecnie refundowany w Polsce, ale uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i zakłada się, że w najbliższym czasie może stanowić pozycję finansowaną we wskazaniu odpowiadającym kryteriom przewidzianym dla inotuzumabu ozogamycyny – blinatumomab”.	Komentarz pod tabelą.

W trakcie prac nad niniejszym dokumentem, od lipca 2019 r., rozpoczęto finansowanie blinatumomabu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”. Kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych są następujące:

„Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i / lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest jeden z warunków:

1. Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję.
Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
 - a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,
 - b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
 - c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby;
2. Świadczeniobiorcy ze wznową hematologiczną choroby.
Wznowa hematologiczna definiowana jest jako wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
 - a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,
 - b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
 - c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji tj. stanu, w którym żaden z powyższych warunków nie był spełniony;
3. Świadczeniobiorcy zakwalifikowani wcześniej do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączeni czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku tych pacjentów badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego”.

Zgodnie z opinią dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii (woj. śląskie) aktualnie stosowanymi terapiami u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem są: wielolekowa chemioterapia reindukująca, blinatumomab oraz przeciwciało antyCD20 z chemioterapią hiper-CVAD.

Zgodnie z opinią dr n. med. Joanny Romejko-Jarosińskiej, z Kliniki Nowoworów Układu Chłonnego COI im. Marii Skłodowskiej-Curie, aktualnie stosowanymi terapiami u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem są: chemioterapia, inotuzumab oraz blinatumomab.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatorów można uznać za zasadny. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne (w AE i AWB wnioskodawcy nie uwzględniono blinatumomabu, który w AKL został przedstawiony jako komparator dodatkowy).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia



Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Inotuzumab ozogamycyny w zalecanym schemacie dawkowania.	Inotuzumab ozogamycyny w skojarzeniu z inną terapią, lub podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania.	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Standardowe protokoły chemioterapii, blinatumomab. 	Inne schematy leczenia nie wskazane jako komparator.	Bez uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS), remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>, CR; z pełną odnową hematologiczną) lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete recover</i>, CRi), czas trwania remisji całkowitej (ang. <i>duration of remission</i>, DOR), remisja całkowita (CR/CRi) z liczbą blastów poniżej minimalnej choroby resztkowej 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla połączonych populacji badań już uwzględnianych w analizie, Farmakokinetyka. 	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(MRD-), <ul style="list-style-type: none"> odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii, jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne). 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją, badania bez randomizacji i grupy kontrolnej. 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków. 	Bez uwag.
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano wyszukiwania:

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase (przez Elsevier), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), w rejestrach badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*) oraz strony towarzystw naukowych takich jak: *American Society of Clinical Oncology*, *American Association for Cancer Research*, *American Society of Hematology*, *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* oraz *European Cancer Organization* (w celu identyfikacji abstraktów w doniesień konferencyjnych),
- badań wtórnych – w bazach informacji medycznej *Cochrane Library* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews – Cochrane Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects – Other Reviews*, *Health Technology Assessment Database – Technology Assessments*), Embase oraz Medline (przez PubMed).

Jako datę wyszukiwania podano 22.10.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym ani językowym. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka, na drodze konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 17 czerwca 2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny *Ali 2018* do badania INO-VATE, który pomimo opublikowania przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, nie został uwzględniony w analizach wnioskodawcy. Został on uwzględniony w analizach przedłożonych jako uzupełnienie minimalnych wymagań. Dodatkowo, analitycy Agencji zidentyfikowali publikację *Kantarjian 2019* oraz abstrakt konferencyjny *Kebridaei 2018*, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i w opinii analityków Agencji spełniały kryteria włączenia do przeglądu. Publikacja *Kantarjian 2019* została opisana w rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* niniejszej AWA, natomiast odstąpiono od przedstawienia danych z abstraktu konferencyjnego *Kebridaei 2018* ze względu na wyniki które przedstawiał – wyniki wśród pacjentów dzielonych ze względu na ilość antygenu CD22.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dla komparatora jakim jest chemioterapia standardowa:
 - ✓ 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie INO-VATE porównujące inotuzumab ozogamycyny ze standardowym leczeniem stosowanym u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 (publikacje: *Jabbour 2018, Kantarjian 2018, Kantarjian 2017, Kantarjian 2016, McDonald 2018*),
 - ✓ 2 badania prospektywne, jednoramienne: *Kantarjian 2013* (opisane w publikacjach: *Jabbour 2015, Kantarjian 2012, Kantarjian 2013*) oraz *DeAngelo 2017*,
- dla komparatora jakim jest blinatumomab:
 - ✓ 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie TOWER porównujące blinatumomab z chemioterapią standardową – badanie wykorzystane do porównania pośredniego inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem przez wspólny komparator – chemioterapię standardową (publikacje: *Kantarjian 2017a, Topp 2018*).

Dodatkowo, zidentyfikowano 10 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla odnalezionych badań (*Advani 2018, Advani 2017, Advani 2016, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Kantarjian 2017c, Stock 2018, Su 2017*). Niektóre wyniki (głównie dotyczące analizy bezpieczeństwa w dłuższych okresach obserwacji zaczerpnięto z nieopublikowanych materiałów (CSR INO-VATE 2018).

W ramach wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował i opisał 3 przeglądy systematyczne: *Al-Salama 2018, Horvat 2018 i Jabbour 2018b*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę randomizowanych badań klinicznych na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
INO-VATE <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badanie kliniczne III fazy, • opis randomizacji: randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem czasu trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy vs ≥12 miesięcy), fazy terapii ratunkowej (pierwsza vs druga) oraz wieku (<55 lat vs ≥55 lat), • zaślepienie: brak, • liczba ośrodków: 18 krajów (w tym 4 ośrodki w Polsce), • interwencje (w badaniu dopuszczano modyfikację zastosowanego schematu leczenia): <ul style="list-style-type: none"> ✓ inotuzumab ozogamycyny*, ✓ standardowe leczenie stosowane w ostrej białaczce limfoblastycznej**, • okres obserwacji: różny dla poszczególnych punktów 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednostka chorobowa: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B, ✓ ≥5% komórek blastycznych w analizie morfologii szpiku, ✓ ekspresja CD22+ (≥20% komórek CD22+ wśród limfoblastów), ✓ obecność lub brak chromosomu Filadelfia, ✓ dopuszczono chorych z chłoniakiem limfoblastycznym jeśli spełniali kryteria włączenia, • dotychczasowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ nawrót lub oporność na leczenie, ✓ planowani do wdrożenia terapii ratunkowej 1 lub 2 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita remisja, • całkowita remisja z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, • czas trwania remisji choroby, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii, • ocena jakości życia, • ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	końcowych***, • hipoteza badawcza: <i>superiority</i> .	linii, ✓ pacjenci z obecnością chromosomu Filadelfia musieli mieć niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej 2 lub 3 generacji / standardową chemioterapią indukcyjną, • czynności narządów wewnętrznych / choroby współistniejące: ✓ prawidłowa czynność wątroby, ✓ kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN lub jakiegokolwiek stężenie kreatyniny przy klirensie ≥ 40 ml/min., • pozostałe: ✓ 18 lat lub więcej, ✓ ECOG ≤ 2 . <u>Liczba pacjentów</u> • Populacja ITT: 164 os. vs 162 os. • Populacja RAP#: 109 os. vs 109 os. • Populacja bezpieczeństwa: 139 os. vs 120 os.	
TOWER <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	• Randomizowane badanie kliniczne III fazy, • opis randomizacji: randomizacja 2:1 ze stratyfikacją względem wieku, wcześniejszej terapii ratunkowej oraz wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych, • zaślepienie: brak, • liczba ośrodków: 101 w 21 krajach (w tym 1 ośrodek w Polsce), • interwencje: ✓ blinatumomab [§] , ✓ standardowa chemioterapia ^{§§} , • okres obserwacji: różny dla poszczególnych punktów końcowych ^{§§§} , • hipoteza badawcza: <i>superiority</i> .	<u>Kryteria włączenia:</u> • jednostka chorobowa: ✓ ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B, ✓ $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, ✓ brak obecności chromosomu Filadelfia, • dotychczasowe leczenie: ✓ oporność na pierwotną terapię indukcyjną lub terapię ratunkową z użyciem skojarzonej zintensyfikowanej chemioterapii lub ✓ pierwszy nawrót po pierwszej remisji trwającej < 12 miesięcy lub ✓ drugi nawrót choroby lub ✓ jakiegokolwiek nawrót po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, • pozostałe: ✓ 18 lat lub więcej, ✓ ECOG ≤ 2 . <u>Liczba pacjentów</u> • Populacja ITT: 271 os. vs 134 os. • Populacja mITT: 267 os. vs 109 os.	<u>Punkty końcowe (wybrane):</u> • remisja choroby, • remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, • czas trwania remisji choroby, • przeżycie całkowite, • odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii, • ocena jakości życia, • ocena bezpieczeństwa.

* początkowa dawka wyniosła 1,8 mg/m² powierzchni ciała podawane we wlewie dożylnym. Chorzy mogli otrzymać do 6 cykli leczenia (pierwszy cykl trwał 21, a kolejne 28 dni). Lek podawano w podzielonych dawkach w 1., 8. oraz 15. dniu cyklu. Początkowo dawkowanie wynosiło 0,8 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu cyklu oraz 0,5 mg/m² powierzchni ciała w dniach 8. i 15. W przypadku uzyskania całkowitej

remisji choroby, lub remisji z niepełnym uzyskaniem czynności układu krwiotwórczego dawkę w 1. dniu cyklu zmniejszono do 0,5 mg/m² powierzchni ciała, co przekładało się na całkowitą dawkę 1,5 mg/m² powierzchni ciała;

** w ramieniu kontrolnym stosowano leczenie chemioterapeutyczne, wybrane przez lekarza prowadzącego z 3 dostępnych opcji: a) fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, b) cytarabina+mitoksantron, c) cytarabina w wysokiej dawce;

*** w badaniu oceniano różny okres obserwacji w zależności od punktu końcowego; ogółem założono analizę przeżycia po uzyskaniu 248 zdarzeń;

ang. *remission analysis population* – populacja uwzględniająca pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji do populacji ITT – analiza częstości uzyskiwanych remisji, czasu trwania remisji;

§ podawany w postaci dożylnego wlewu w dawce 9 µg/dzień podczas 1 tygodnia 1 cyklu, a następnie w dawce 28 µg/dzień przez kolejne 3 tygodnie (łącznie 4 tygodnie), po czym następował 2-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a bo 8-tygodniowy bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej;

§§ leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów (nie mógł być zmieniony w trakcie badania): a) fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ± antracykliny, b) chemioterapia oparta o wysokie dawki cytarabiny, c) chemioterapia oparta o metotreksat, d) chemioterapia oparta o kłofarabinę;

§§§ z uwagi na charakter badania (próba w populacji chorych z nowotworami) oraz prowadzoną w ramach próby oceną przeżycia całkowitego, okres obserwacji nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń; założono, że przy uwzględnieniu 400 chorych i wystąpieniu 330 zgonów, będzie można z 85% mocą statystyczną wykazać hazard względny zgonu w grupie interwencji wobec kontroli na poziomie 0,7 i poziomem istotności p=0,05 (przy założeniu mediany całkowitego przeżycia na poziomie 4,2 miesiący w grupie leczonej chemioterapią oraz utraty chorych z obserwacji na poziomie 10%)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się na stronach 40-58 oraz 210-222 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane na stronach 31-37 oraz 131-140 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy i AWA oceniono m.in. przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla wybranych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	6	7
INO-VATE	Niskie	Niskie	Nie można określić	Nie można określić	Niskie	Niskie	Niskie
TOWER	Niskie	Niskie	Nie można określić	Nie można określić	Niskie	Nie można określić	Niskie

1 – procedura randomizacji; 2 – utajenie randomizacji; 3 – zaślepienie chorych i personelu; 4 – zaślepienie oceny punktów końcowych; 5 – niekompletne dane w ocenie punktów końcowych; 6 – selektywna prezentacja wyników; 7 – inne czynniki

Do oceny jakości badań bez grupy kontrolnej, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, wykorzystano narzędzie NICE. Zarówno w przypadku badania *Kantarjian 2013*, jak i badania *DeAngelo 2017* uzyskano 6 na 8 możliwych do zdobycia punktów. W pierwszym przypadku utrata punktów wynikała z tego, że badanie nie było wieloośrodkowe oraz z braku stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny. W drugim przypadku utrata punktów wynikała z braku stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny oraz braku przedstawienia analizy wyników w warstwach.

Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy zostały ocenione w skali AMSTAR 2. Uzyskano następujące wyniki (szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 32, tabela nr 5):

- *Al-Salama 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości,
- *Horvat 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości,
- *Jabbour 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 207-208 AKL wnioskodawcy):

- „W badaniu INO-VATE nie wykazano różnic między grupami w przeżyciu całkowitym, gdyż poziom istotności dla obliczonego HR nie uzyskał wymaganego progu ($p = 0,0208$); jednakże, jak zaznaczają autorzy badania, stwierdzono następnie, że obserwowane dane odbiegają od założenia modelu proporcjonalnych hazardów, więc wykonano dodatkową analizę eksploracyjną *post-hoc* z odpowiednią korektą, która wykazała istotnie różnice między grupami ($p = 0,005$), obliczenia te jednak mają charakter eksploracyjny i powinny być interpretowane z ostrożnością”;
- „W próbie INO-VATE uwzględniono jedynie chorych otrzymujących 1 lub 2 linię leczenia ratunkowe, co może ograniczać wnioski płynące z tego badania odnośnie szerszej populacji chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego – niemniej jednak, odnalezione badania bez randomizacji potwierdzające skuteczność kliniczną InO uwzględniały także chorych w 3 i dalszych liniach leczenia ratunkowego (około 40%), a ich wyniki mogą stanowić uzupełnienie wnioskowania wynikającego z badania INO-VATE”;
- „W porównaniu do badania INO-VATE, próby bez randomizacji były stosunkowo mało liczne, co ogranicza ich wiarygodność; dodatkowo, nie wszystkie grupy wyróżnione w badaniach spełniały kryteriów odnośnie populacji lub interwencji i nie zostały opisane, co dodatkowo zmniejsza liczbę pacjentów z dostępnymi danymi”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- bez dodatkowych uwag.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 207-208 AKL wnioskodawcy):**

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające InO w analizowanej populacji chorych, w porównaniu do standardowej terapii – INO-VATE, badanie było jednak stosunkowo duże i prowadzono je w wystarczającym okresie obserwacji, by móc wykazać różnice między interwencjami z odpowiednią mocą statystyczną, przede wszystkim w zakresie osiągnięcia remisji całkowitych, stanowiących podstawowy cel leczenia ratunkowego, stanowiącego pomost do przeszczepienia komórek macierzystych. Należy także podkreślić, że ocena dotyczyła rzadkiej jednostki chorobowej, a InO należy do leków sierocych”;
- „Nie odnaleziono badań oceniających terapię InO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – jedyne dwie próby bez randomizacji, uwzględnione w analizie, były prospektywnymi badaniami eksperymentalnymi bez grupy kontrolnej – ponadto, w jednym z nich (*Kantarjian 2013*) wyniki przedstawiono w ograniczonym zakresie”;
- „Z uwagi na brak danych z poziomu pacjentów zarówno dla badania INO-VATE, jak i TOWER, porównanie pośrednie było ograniczone brakiem możliwości dokładnego zbalansowania chorych (...); zestawiono wyniki z poziomu badań i jedyną możliwą próbą oceny zbliżonych populacji było wykorzystanie danych z podgrup (np. zestawienie wyników z podgrupy chorych z kariotypem Ph- z badania INO-VATE w jednym z wariantów analizy z całą populacją TOWER czy zestawienie podgrupy chorych w 1 lub 2 linii leczenia ratunkowym z próby TOWER z całą populacją badania INO-VATE)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów – blinatumomabem i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego,
- część wyników została zaczerpnięta z abstraktów konferencyjnych,
- do badania INO-VATE włączano chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, [redacted]

- do badania INO-VATE włączano osoby z obecnością antygenu CD22, [REDACTED]. W charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania wskazano, że po 22% pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny i terapii standardowej ma ekspresję antygenu CD22 <90%, 68% pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny oraz 58% pacjentów w grupie terapii standardowej ma ekspresję antygenu CD22 ≥90%, a dla 10% pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny oraz 20% pacjentów w grupie terapii standardowej nie ma takiej informacji,
- w kryteriach kwalifikacji pacjentów do badania TOWER [REDACTED],
w badaniu INO-VATE podano wyniki zbiorcze, zawierające w sobie zarówno dane dla pacjentów z obecnością jak i bez obecności chromosomu Filadelfia oraz zarówno dla pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu jest leczeniem ratunkowym pierwszym, jak i drugim. Co prawda są dostępne dane z przeprowadzonej analizy w podgrupach, m.in. podgrupa osób z obecnością chromosomu Filadelfia i podgrupa osób bez obecności chromosomu Filadelfia oraz podgrupa pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu jest pierwszą terapią ratunkową, jak i podgrupa osób, dla których jest drugą terapią ratunkową, [REDACTED].
 - ✓ dla pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia jest to brak uzyskania całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub wznowa hematologiczna choroby (nie wskazano w której linii leczenia ratunkowego w tej populacji chorych ma być stosowany inotuzumab ozogamycyny),
 - ✓ dla pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia jest to brak uzyskania całkowitej remisji hematologicznej / wznowa hematologiczna, po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji (w tej populacji chorych inotuzumab ozogamycyny miałyby być zastosowany jako co najmniej druga terapia ratunkowa),
- w porównaniu pośrednim porównywano wyniki badania INO-VATE (do którego włączano pacjentów z obecnością lub bez obecności chromosomu Filadelfia, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą lub drugą terapią ratunkową) z wynikami badania TOWER (do którego włączano pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą lub drugą terapią ratunkową – u osób opornych na wcześniejsze leczenie oraz pierwszą lub kolejnymi – u osób z nawrotem po wcześniejszej remisji). Co prawda również w tym przypadku przedstawiono wyniki w podgrupach, [REDACTED] i możliwość wnioskowania na podstawie tych wyników jest ograniczona:
 - w przypadku porównywania wyników badania INO-VATE (podgrupa pacjentów z brakiem obecności chromosomu Filadelfia) z wynikami badania TOWER (włączano osoby bez obecności chromosomu Filadelfia) wyniki nie były podzielone na linie leczenia [REDACTED]
 - w przypadku porównania wyników z badania INO-VATE i TOWER z podziałem na linie leczenia – populacja z badania TOWER składała się w całości z pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia, a populacja z badania INO-VATE były to zarówno osoby bez obecności jak i z obecnością chromosomu Filadelfia,
- z powodu braku dostępu do niepublikowanych danych zawartych w publikacji CSR INO-VATE 2018 nie było możliwości weryfikacji zaimplementowanych do AKL wnioskodawcy wartości,
- w AKL wnioskodawcy zidentyfikowano pojedyncze błędy w ekstrakcji danych z publikacji źródłowych / błędy obliczeniowe:
 - ✓ w przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego o nasileniu 3 stopnia lub większym – posocznicy neutropenicznej, podano błędną liczbę zdarzeń w grupie pacjentów przyjmujących terapię standardową. Pierwotnie obliczone wartości

RR i RD wskazywały na nieistotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego o nasileniu 3 stopnia lub większym – posocznicy neutropenicznej w grupie pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, natomiast obliczenia analityków wskazują, na nieistotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w tej grupie,

- ✓ w przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem – niedokrwistość, podano błędne wartości RR i RD. Pierwotnie wartości te wskazywały na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia niedokrwistości w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, natomiast obliczenia analityków wskazują, na nieistotnie statystycznie większe ryzyko niedokrwistości w tej grupie,
- ✓ zidentyfikowano kilka omyłek wynikających z niekonsekwentnego zaokrąglania liczb, czy też użycia błędnego znaku (np. „<” zamiast „=”) – błędy te nie wpływały na wnioskowanie płynące z AWA,
- ✓ w przypadku porównania pośredniego analitycy Agencji, dla niektórych punktów końcowych otrzymali odmienne wyniki niż przedstawione w AKL wnioskodawcy, nie mniej jednak były to różnice niewielkie, które nie wpływały na wnioskowanie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników badania INO-VATE (porównanie inotuzumabu ozogamycyny – InO z chemioterapią standardową – SOC), wyników badań *Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017* (badania jednoramienne – wyniki dla inotuzumabu ozogamycyny) oraz wyników porównania pośredniego badań INO-VATE i TOWER (porównanie inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem – porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera).

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia wyników płynących z badań jednoramiennych. W przypadku analiz w podgrupach przedstawiono jedynie wyniki dla pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą / drugą terapią ratunkową oraz wyniki w podziale na pacjentów z obecnością / bez obecności chromosomu Filadelfia.

W badaniu INO-VATE pacjenci byli rekrutowani od dnia 27.08.2012 roku. Data odcięcia dla danych wynosiła:

- w publikacji *Kantarjian 2016*: 02.10.2014 r.,
- w publikacjach *Kantarjian 2018*, *Kantarjian 2017*, *Jabbour 2018* oraz w abstrakcie konferencyjnym *Advani 2016*: 08.03.2016 r.,
- w abstraktach konferencyjnych *Stock 2018* i *Kantarjian 2017c*: 05.01.2017 r.

W badaniu TOWER pacjenci byli rekrutowani od 01.2014 roku. Datą odcięcia dla danych w publikacji *Kantarjian 2017a* był 04.01.2016 r.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

❖ Inotuzumab ozogamycyny vs chemioterapia standardowa

Odsetek chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi)

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena remisja choroby – badanie INO-VATE (publikacje: CSR INO-VATE 2018, *Kantarjian 2018*, *Kantarjian 2016*)

Remisja	InO		SOC		Różnica odsetków (p.p.) 97,5% CI, p	RB* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI			
Wyniki dla populacji RAP (<i>Kantarjian 2016</i>)							
CR lub CRi	109	88 (80,7) 72,1; 87,7	109	32 (29,4) 21,0; 38,8	51,4 (38,4; 64,3) p<0,001	2,75 (2,03; 3,73) p<0,0001	0,51 (0,40; 0,63) p<0,0001
CR	109	39 (35,8) 26,8; 45,5	109	19 (17,4) 10,8; 25,9	18,3 (5,2; 31,5) p=0,002	2,05 (1,27; 3,32) p=0,0033	0,18 (0,07; 0,30) p=0,0017
CRi	109	49 (45,0) 35,4; 54,8	109	13 (11,9) 6,5; 19,5	33,0 (20,3; 45,8) p<0,001	3,77 (2,17; 6,54) p<0,0001	0,33 (0,22; 0,44) p<0,0001
Wyniki dla populacji ITT (<i>Kantarjian 2018</i>)							
CR lub CRi	164	120 (73,2*)	162	50 (30,9*)	bd	2,37	0,42

Remisja	InO		SOC		Różnica odsetków (p.p.) 97,5% CI, p	RB* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI			
						(1,85; 3,04) p<0,0001	(0,32; 0,52) p<0,0001
Wyniki dla populacji (CSR INO-VATE 2018)**							

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** przez wzgląd na brak dostępu do niepublikowanego dokumentu CSR INO-VATE 2018 nie było możliwości poprawności ekstrakcji danych

Autorzy w publikacji *Kantarjian 2016* zaznaczyli, że 13 pacjentów (11,9%) z grupy terapii standardowej odmówiło rozpoczęcia terapii, przez co ich uwzględnienie w populacji ITT mogło zaburzyć analizę. W związku z tym przeprowadzono porównanie, w którym z grupy kontrolnej usunięto tych 13 chorych. W tak przeprowadzonej analizie wnioskowanie względem efektu zastosowania inotuzumabu ozogamycyny nie uległo zmianie.

Odsetek chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi) – analiza w podgrupach

W obydwu rozpatrywanych populacjach w badaniu INO-VATE pacjenci przyjmujący inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową (zarówno jako pierwszą, jak i drugą terapię ratunkową) mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno remisji całkowitej, jak i remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 13. Odsetek pacjentów z remisją całkowitą / remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczym – badanie INO-VATE (publikacja *Advani 2016*, *Kantarjian 2016*)

Linia terapii ratunkowej	InO		SOC		Różnica odsetków (p.p.) 97,5% CI, p	RB* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)			
Pierwsza	73	64* (87,7) (77,9; 94,2)	73	21* (28,8) (18,8; 40,6)	58,9 (44,2; 73,6), p<0,0001	3,05 (2,10; 4,42), p<0,0001	0,59 (0,46; 0,72), p<0,0001
Druga	36	24* (66,7) (49,0; 81,4)	36	11* (30,6) (16,3; 48,1)	36,1 (11,5; 60,7), p=0,002	2,18 (1,27; 3,76), p=0,0049	0,36 (0,15; 0,58), p=0,0010
Populacja ITT (abstrakt konferencyjny <i>Advani 2016</i>)							
Pierwsza	108	83 (76,9) (67,8; 84,4)	107	32 (29,9) (21,4; 39,5)	bd	2,57 (1,89; 3,50), p<0,0001	0,47 (0,35; 0,59), p<0,0001
Druga	56	37 (66,1) (52,2; 78,2)	55	18 (32,7) (20,7; 46,7)	bd	2,02 (1,32; 3,08), p=0,0011	0,33 (0,16; 0,51), p=0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki analizy w pozostałych podgrupach dla odsetka chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi) znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 64-69.

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej

W badaniu INO-VATE przedstawiono m.in. informacje odnośnie odsetka chorych z remisją całkowitą / remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego bez minimalnej choroby resztkowej, czyli pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu <0,01%.

Zarówno wśród chorych z całkowitą remisją choroby, jak również u chorych z całkowitą remisją przy niepełnym przywróceniu czynności układu krwiotwórczego obserwowano większy odsetek chorych bez minimalnej choroby resztkowej wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową. Różnice te były istotne statystycznie – w każdym rozpatrywanym

przypadków pacjenci przyjmujący inotuzumab ozogamycyny mieli większe prawdopodobieństwo wystąpienia rozpatrywanego punktu końcowego, w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – badanie INO-VATE (publikacja Kantarjian 2016)

Remisja	InO		SOC		Różnica odsetków (p.p.) 97,5% CI, p	RB* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI			
CR lub CRi	88	69 (78,4) 68,4; 86,5	32	9 (28,1) 13,7; 46,7	50,3 (29,9; 70,6) p<0,001	2,79 (1,59; 4,90) p=0,0004	0,50 (0,32; 0,68) p<0,0001
CR	39	35 (89,7) 75,8; 97,1	19	6 (31,6) 12,6; 56,6	58,2 (31,9; 84,4) p<0,001	2,84 (1,45; 5,56) p=0,0023	0,58 (0,35; 0,81) p<0,0001
CRi	49	34 (69,4) 54,6; 81,7	13	3 (23,1) 5,0; 53,8	46,3 (16,2; 76,4) p=0,004	3,01 (1,10; 8,25) p=0,0326	0,46 (0,20; 0,73) p=0,0006

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – analiza w podgrupach

Istotną statystycznie różnicę świadczącą o większym prawdopodobieństwie wystąpienia remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym powrotem czynności układu krwiotwórczego w grupie pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących terapię standardową odnotowano w przypadku pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą terapią ratunkową.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 15. Remisja całkowita / remisja z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – badanie INO-VATE (publikacja Advani 2016)

Linia terapii ratunkowej	InO		SOC		RB* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)** (95% CI)	N	n (%)** (95% CI)		
Pierwsza	83	64 (77,1) (66,6; 85,6)	32	10 (31,3) (16,1; 50,0)	2,47 (1,46; 4,18), p=0,0008	0,46 (0,27; 0,64), p<0,0001
Druga	37	28 (75,7) (58,8; 88,2)	18	9 (50,0) (26,0; 74,0)	1,51 (0,92; 2,49), p=0,1020	0,26 (-0,01; 0,53), p=0,0616

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** w AKL wnioskodawcy wskazano, że obliczono na podstawie dostępnych danych - w abstrakcie konferencyjnym Advani 2016 zidentyfikowano te dane, dodatkowo rozszerzone o zakres w ramach przedziału ufności

Wyniki analizy w pozostałych podgrupach dla remisji całkowitej z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 71-73.

Czas trwania remisji choroby

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że wśród chorych uzyskujących całkowitą remisję choroby lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, czas trwania remisji był dłuższy u pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową. Różnice te były istotne statystycznie, a ryzyko nawrotu choroby było o około 45% mniejsze wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 16. Czas trwania remisji choroby – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2016*)

Remisja	InO		SOC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Ogółem (CR lub CRI)	85	4,6 (3,9; 5,4)	31	3,1 (1,4; 4,9)	0,55 (0,31; 0,96), p=0,03

Czas trwania remisji choroby – analiza w podgrupach

Pacjenci przyjmujących inotuzumab ozogamycyny, zarówno w podgrupie pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą linią leczenia ratunkowego, jak i drugą, mieli dłuższą medianę czasu trwania remisji choroby w porównaniu do osób przyjmujących terapię standardową. W abstrakcie nie przedstawiono porównania pomiędzy porównywanymi terapiami, a związek pierwszej lub drugiej linii leczenia ratunkowego z czasem trwania remisji.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 17. Czas trwania remisji choroby – badanie INO-VATE (publikacja *Advani 2016*)

Linia leczenia ratunkowego	InO		SOC	
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]
Pierwsza	83	5,7 (4,7; 8,0)	32	5,2 (3,5; 6,9)
Druga	37	4,2 (3,2; 9,0)	18	2,9 (0,6; 3,5)
HR (95% CI), p pierwsza vs druga linia terapii ratunkowej	0,79 (0,50; 2,14), p=0,1495		0,36 (0,17; 0,79), p=0,0038	

Wyniki analizy w pozostałych podgrupach dla czasu trwania remisji choroby znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 73-74.

Przeżycie całkowite

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa wśród chorych przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową (różnica nie była istotna statystycznie przy dacie odcięcia dla danych: 02.10.2014 r., natomiast była istotna statystycznie przy dacie odcięcia dla danych: 05.01.2017 r.), a prawdopodobieństwo zgonu było podobne w obu grupach. Wskazano, że odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły: 23% w grupie stosującej inotuzumab ozogamycyny oraz 10% w grupie pacjentów stosujących terapię standardową.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite – badanie INO-VATE (publikacje: *Kantarjian 2017c, Kantarjian 2016*)

Badanie / punkt końcowy	InO		SOC		HR (97,5% CI), p
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
<i>Kantarjian 2016</i>	164	7,7 (6,0; 9,2)	162	6,7 (4,9; 8,3)	0,77 (0,58; 1,03), p=0,04
<i>Kantarjian 2017c</i>	164	7,7 (6,0; 9,2)	162	6,2 (4,7; 8,3)	0,751 (0,568; 0,993), p=0,0105
Prawdopodobieństwo 1-rocznego i 2-letniego przeżycia (<i>Kantarjian 2017c</i>)					
Przeżycie 1-roczne, % (95% CI)	164	33,6 (26,4; 40,9)	162	32,0 (24,7; 39,6)	-
Przeżycie 2-letnie, % (95% CI)	164	22,8 (16,7; 29,6)	162	10,0 (5,7; 15,5)	-

Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa wśród chorych przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, zarówno w grupie pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą, jak i drugą terapią ratunkową. Istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo zgonu w grupie inotuzumabu ozogamycyny, w porównaniu do terapii standardowej odnotowano w przypadku pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą terapią ratunkową.

W przypadku danych dla podgrupy pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia, podano jedynie mediany przeżycia całkowitego – wyższa mediana została osiągnięta w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite – badanie INO-VATE (publikacje: *Stock 2018, Advani 2016*)

Podgrupa	InO		SOC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Kariotyp Ph+	22	8,7 (3,6; 14,1)	27	8,4 (5,0; 14,3)	bd
Linia terapii ratunkowej					
Pierwsza	108	8,6 (6,3; 11,6)	107	7,1 (5,3; 8,7)	0,69 (0,48; 0,99), p=0,0094
Druga	56	6,2 (4,5; 7,7)	55	5,2 (3,6; 12,2)	0,94 [^] (0,58; 1,53), p=0,3934

[^] 97,5% CI

Wyniki analizy w pozostałych podgrupach dla przeżycia całkowitego znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 77-80.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była dłuższa wśród pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową i było istotne statystycznie (dla obu dat odcięcia danych, dla których odnaleziono informacje). Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło w grupie inotuzumabu ozogamycyny 18%, a w grupie terapii standardowej 5%. Dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby dało się ocenić tylko w grupie inotuzumabu ozogamycyny i wyniosło ono 13%.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby – badanie INO-VATE (publikacje *Kantarjian 2017c, Kantarjian 2016*)

Badanie / punkt końcowy	InO		SOC		HR (97,5% CI), p
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
<i>Kantarjian 2016</i>	164	5,0 (3,7; 5,6)	162	1,8 (1,5; 2,2)	0,45 (0,34; 0,61), p<0,001
<i>Kantarjian 2017c</i>	164	5,0 (3,9; 5,8)	162	1,7 (1,4; 2,1)	0,450 (0,366; 0,602), p<0,0001
Prawdopodobieństwo 1-rocznego i 2-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby (<i>Kantarjian 2017c</i>)					
PFS 1-roczone, % (95% CI)	164	18,2 (12,3; 24,9)	162	4,9 (2,0; 9,8)	-
PFS 2-letnie, % (95% CI)	164	13,2 (8,0; 19,8)	162	niemożliwe od oceny	-

Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była dłuższa wśród pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, zarówno w grupie pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszym, jak i drugim leczeniem ratunkowym. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową i było istotne statystycznie w obydwu analizowanych podgrupach.

W przypadku danych dla podgrupy pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia, podano jedynie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby – wyższa mediana została osiągnięta w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby – badanie INO-VATE (publikacje: Stock 2018, Advani 2016)

Podgrupa	InO		SOC		HR (97,5% CI), p
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Kariotyp Ph+	22	3,9 (2,1; 9,2)	27	3,1 (1,1; 6,2)	bd
Linia terapii ratunkowej					
Pierwsza	108	5,4 (4,4; 6,3)	107	1,8 (1,6; 2,6)	0,49 (0,34; 0,71), p<0,0001
Druga	56	3,9 (2,7; 5,0)	55	1,4 (1,2; 2,0)	0,38 (0,23; 0,64), p<0,0001

Wyniki analizy w pozostałych podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 81-83.

Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że ogółem przeszczepienie komórek macierzystych było możliwe u większego odsetka pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, co wskazywało na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepienia komórek macierzystych po zakończeniu prowadzonej terapii inotuzumabem ozogamycyny.

W dłuższych okresach obserwacji również odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny odnoszące się do prawdopodobieństwa przeszczepienia komórek macierzystych po terapii.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 22. Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii – badanie INO-VATE

Punkt końcowy / badanie	InO		SOC		RB* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem (Kantarjian 2016)	109	45 (41)	109	12 (11)	3,75 (2,10; 6,69), p<0,0001	0,30 (0,19; 0,41), p<0,0001
CR lub CRi (Kantarjian 2016)	85	41 (48)	31	10 (32)	1,50 (0,86; 2,61), p=0,1558	0,16 (-0,04; 0,36), p=0,1099
Kantarjian 2017	164	77 (47)	162	33 (20)	2,30 (1,63; 3,26), p<0,0001	0,27 (0,17; 0,36), p<0,0001
Kantarjian 2017c	164	79 (48,2)	162	35 (21,6**)	2,23 (1,60; 3,11), p<0,0001	0,27 (0,17; 0,37***), p<0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** w abstrakcie konferencyjnym wskazano 24,5% jednak jest to błąd obliczeniowy – w AKL wnioskodawcy podano prawidłową wartość; *** w AKL wnioskodawcy podano 0,36 – nie wpływa na wnioskowanie z AWA

Ocena jakości życia

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest kwestionariuszem do oceny jakości życia wśród pacjentów z nowotworami uczestniczących w badaniach klinicznych. Składa się z pięciu skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Za klinicznie istotne uznaje się zmiany w zakresie 5-10 punktów w skali 100-punktowej, przy czym należy zwrócić szczególną uwagę na chorych, u których stwierdza się zmniejszenie wyniku ≥ 6 punktów oraz tych, u których występuje wzrost wyniku o ≥ 3 punkty.

Kwestionariusz EQ-5D mierzy zdrowie pacjentów pięciu obszarach: zdolność do poruszania się, zdolność do samoopieki, wykonywanie codziennych aktywności, ból / dyskomfort oraz lęk / depresja. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w ocenie jakości życia przyjęto zmianę wyniku o 0,08 punktu.

Skala EQ-VAS służy do oceny swojego stanu zdrowia przez pacjenta. Składa się z 20 centymetrowej miarki, na której umieszczono skalę od 0 do 100 punktów (gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Za minimalną istotną klinicznie różnicę przyjęto zmianę o 7 punktów.

Ocena według skali EORTC QLQ-C30

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że ogółem, jakość życia pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny była liczbowo lepsza w większości domen (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego i oceny zaparc) w porównaniu do pacjentów stosujących terapię standardową.

W żadnej z ocenianych w kwestionariuszu domen nie odnotowano istotnego statystycznie wyniku świadczącego o gorszej ocenie jakości życia wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie lepsze wyniki osiągnięto dla: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania socjalnego oraz oceny utraty apetytu.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki oceny jakości życia według skali EORTC QLQ-C30 – badanie INO-VATE (publikacja Kantarjian 2018)

Oceniany element	InO	SOC	MD (95% CI), p
Ocena funkcjonowania – średni wynik na końcu leczenia			
Funkcjonowanie fizyczne	75,0	68,1	6,9 (1,4; 12,3), p<0,05
Pełnienie ról społecznych	64,7	53,4	11,4 (3,2; 19,5), p<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne	77,1	79,6	-2,5 (bd), NS
Funkcjonowanie poznawcze	85,3	82,5	2,8 (bd), NS
Funkcjonowanie socjalne	68,1	59,8	8,4 (0,7; 16,1), p<0,05
Ogólna ocena stanu zdrowia	62,1	57,8	4,3 (bd), NS
Ocena objawów / obciążenia finansowego – średni wynik na końcu leczenia			
Duszność	14,7	19,4	-4,7 (-10,8; 1,4), NS
Bezsennność	25,4	27,1	-1,7 (bd), NS
Utrata apetytu	17,6	26,3	-8,7 (-16,0; -1,4), p<0,05
Zaparcia	12,1	10,7	-1,4 (bd), NS
Biegunka	5,9	8,9	-3,0 (bd), NS
Problemy finansowe	29,5	32,0	-2,5 (bdb), NS
Zmęczenie	35,0	39,4	-4,4 (-10,8; 2,0), NS
Nudności i wymioty	8,7	10,4	-1,7 (bd), NS
Ból	21,3	22,0	-0,7 (bd), NS

Ocena EQ

W badaniu INO-VATE wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki oceny jakości życia według skali EQ-5D – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2018*)

Oceniany element	InO	SOC	MD (95% CI), p
EQ-5D Index	0,80	0,76	0,04 (-0,01; 0,07), NS
EQ-VAS	67,1	62,5	4,6 (bd), NS

W domenach ocenianych w kwestionariuszu dotyczących funkcjonowania fizycznego, socjalnego oraz pełnienia określonej roli społecznej (które obejmowały również ocenę możliwości poruszania się, wykonywania codziennych czynności oraz samodzielnej opieki) pacjenci otrzymujący inotuzumab ozogamycyny najczęściej raportowali „brak problemów”, a w mniejszym zakresie „niewielkie problemy” lub „duże problemy”, w porównaniu do chorych otrzymujących terapię standardową. W ocenie bólu podobny odsetek chorych w obu grupach zgłaszał „brak problemów”, jednak więcej chorych zgłaszało „poważne problemy” z bólem w grupie osób przyjmujących terapię standardową na końcu okresu leczenia.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki oceny jakości życia według skali EQ-5D – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2018*)

Punkt czasowy	InO, N=164				SOC, N=162			
	n [^]	Brak problemów	Niewielkie problemy	Poważne problemy	n [^]	Brak problemów	Niewielkie problemy	Poważne problemy
Mobilność, n (%)								
Początek	151	89 (58,9)	61 (40,4)	1 (0,7)	116	78 (67,2)	37 (31,9)	1 (0,9)
Koniec leczenia	108	70 (64,8)	36 (33,3)	2 (1,9)	71	38 (53,5)	31 (43,7)	2 (2,8)
Samoopieka, n (%)								
Początek	151	126 (83,4)	24 (15,9)	1 (0,7)	116	94 (81,0)	19 (16,4)	3 (2,6)
Koniec leczenia	108	92 (85,2)	14 (13,0)	2 (1,9)	71	58 (81,7)	11 (15,5)	2 (2,8)
Codzienna aktywność, n (%)								
Początek	151	59 (39,1)	72 (47,7)	20 (13,2)	116	43 (37,1)	59 (50,9)	14 (12,1)
Koniec leczenia	107	50 (46,7)	46 (43,0)	11 (10,3)	70	24 (34,3)	32 (45,7)	14 (20,0)
Ból / Dyskomfort, n (%)								
Początek	151	76 (50,3)	67 (44,4)	8 (5,3)	116	53 (45,7)	53 (45,7)	10 (8,6)
Koniec leczenia	108	51 (47,2)	55 (50,9)	2 (1,9)	71	34 (47,9)	31 (43,7)	6 (8,5)
Niepokój Depresja, n (%)								
Początek	151	79 (52,7)	68 (45,3)	3 (2,0)	115	58 (50,4)	51 (44,3)	6 (5,2)
Koniec leczenia	108	55 (50,9)	52 (48,1)	1 (0,9)	71	41 (57,7)	26 (36,6)	4 (5,6)

[^] liczba pacjentów, którzy wypełnili odpowiedź na ≥1 pytanie kwestionariusza EQ-5D

Ocena jakości życia – analiza w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach dla oceny jakości życia znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 88-89.

❖ Inotuzumab ozogamycyny – wyniki z badań jednoramiennych

Wyniki dotyczące skuteczności z prospektywnych badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017*) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronach 140-146.

❖ **Inotuzumab ozogamycyny vs blinatumomab – porównanie pośrednie****Przeżycie całkowite**

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przeżycie całkowite – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2017a, Kantarjian 2017c)

Punkt końcowy	Wyniki porównań bezpośrednich: mediana vs mediana [miesiące] n vs n HR (97,5% CI dla InO oraz 95% CI dla Blin), p		Wyniki porównania pośredniego*: HR (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
	OS	7,7 vs 6,2 164 vs 162 0,751 (0,568; 0,993), p=0,0105	7,7 vs 4,0 271 vs 134 0,71 (0,55; 0,93), p=0,01

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** zgodnie z obliczeniami analityków Agencji HR=1,06 (95% CI: 0,72; 1,55) – nie wpływa na wnioskowanie dla ocenianego punktu końcowego

Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego w analizowanych podgrupach takich jak: pierwsza oraz druga linia leczenia ratunkowego.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przeżycie całkowite – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2017a, Advani 2016)

Linia leczenia ratunkowego	Wyniki porównań bezpośrednich: mediana vs mediana [miesiące] n vs n HR (97,5% CI dla InO oraz 95% CI dla Blin), p		Wyniki porównania pośredniego*: HR (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
	Pierwsza	8,6 vs 7,1 108 vs 107 0,69 (0,48; 0,99), p=0,0094	11,1 vs 5,3 114 vs 65 0,60 (0,39; 0,91), IS
Druga	6,2 vs 5,2 56 vs 55 0,94 (0,58; 1,53), p=0,3934	5,1 vs 3,3 91 vs 43 0,59 (0,38; 0,91), IS	1,59 (0,87; 2,93)***, NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** zgodnie z obliczeniami analityków Agencji HR=1,15 (95% CI: 0,66; 2,01) – nie wpływa na wnioskowanie dla ocenianego punktu końcowego; *** zgodnie z obliczeniami analityków Agencji HR=1,59 (95% CI: 0,83; 3,06) – nie wpływa na wnioskowanie dla ocenianego punktu końcowego

Remisja całkowita

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów z remisją całkowitą, jak i remisją całkowitą lub remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 28. Remisja całkowita / remisja całkowita z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2018, Kantarjian 2017a, Kantarjian 2016)

Punkt końcowy	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RB* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego*: RB (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Populacja RAP w badaniu INO-VATE (Kantarjian 2016)			
CR	39/109 vs 19/109 2,05 (1,27; 3,32), p=0,0033	91/271 vs 21/134 2,14 (1,40; 3,28), p=0,0005	0,96 (0,50; 1,82), NS
CR lub CRi	88/109 vs 32/109 2,75 (2,03; 3,73), p<0,0001	119/271 vs 33/134 1,78 (1,29; 2,47), p=0,0005	1,54 (0,99; 2,41), NS
Populacja ITT w badaniu INO-VATE (Kantarjian 2018)			
CR lub CRi	120/164 vs 50/162 2,37 (1,85; 3,04), p<0,0001	119/271 vs 33/134 1,78 (1,29; 2,47), p=0,0005	1,33 (0,88; 2,00), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Remisja całkowita – analiza w podgrupach

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) wskazała na istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego u pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab w przypadku pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia, w pierwszej oraz pierwszej i drugiej (łącznie) linii leczenia ratunkowego w populacji RAP z badania INO-VATE oraz w pierwszej linii leczenia ratunkowego w populacji ITT z badania INO-VATE.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 29. Remisja całkowita / remisja całkowita z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2018, Kantarjian 2017a, Advani 2016, Kantarjian 2016)

Podgrupa	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RB* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego*: RB (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Podgrupa Ph- w badaniu INO-VATE oraz populacja ITT w badaniu TOWER			
Kariotyp Ph-	104/142 vs 35/134 2,80 (2,07; 3,79), p<0,0001	119/271 vs 33/134 1,78 (1,29; 2,47), p=0,0005	1,57 (1,01; 2,45), IS
Linia leczenia ratunkowego (badanie INO-VATE populacja RAP)			
Pierwsza	64/73 vs 21/73 3,05 (2,10; 4,42), p<0,0001	60/114 vs 23/65 1,49 (1,03; 2,16), p=0,0364	2,05 (1,21; 3,46), IS
Druga	24/36 vs 11/36 2,18 (1,27; 3,76), p=0,0049	36/91 vs 7/43 2,43 (1,18; 5,01), p=0,0162	0,90 (0,36; 2,22), NS
Pierwsza lub druga	88/109 vs 32/109 2,75 (2,03; 3,73), p<0,0001	96/205 vs 30/108 1,69 (1,20; 2,36), p=0,0024	1,63 (1,03; 2,57), IS
Linia leczenia ratunkowego (badanie INO-VATE populacja ITT)			
Pierwsza	83/108 vs 32/107 2,57 (1,89; 3,50), p<0,0001	60/114 vs 23/65 1,49 (1,03; 2,16), p=0,0364	1,73 (1,07; 2,80), IS
Druga	37/56 vs 18/55 2,02 (1,32; 3,08), p=0,0011	36/91 vs 7/43 2,43 (1,18; 5,01), p=0,0162	0,83 (0,36; 1,92), NS
Pierwsza lub druga	120/164 vs 50/162 2,37 (1,85; 3,04), p<0,0001	96/205 vs 30/108 1,69 (1,20; 2,36), p=0,0024	1,41 (0,93; 2,14)**, NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** zgodnie z obliczeniami analityków Agencji HR=1,41 (95% CI: 0,92; 2,14) – nie wpływa na wnioskowanie dla ocenianego punktu końcowego

Wyniki analizy w pozostałych podgrupach dla remisji całkowitej znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 167-172.

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 30. Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2016)

Punkt końcowy	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RB* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego: RB* (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Odsetek chorych z CR/CRi bez MRD	69/88 vs 9/32 2,79 (1,59; 4,90), p=0,0004	90/119 vs 16/33 1,56 (1,08; 2,25), p=0,0173	1,79 (0,91; 3,50), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – analiza w podgrupach

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, w podgrupie pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 31. Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER

Podgrupa	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RB* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego*: RB (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Kariotyp Ph-	79/104 vs 14/35 1,90 (1,25; 2,89), p=0,0028	90/119 vs 16/33 1,56 (1,08; 2,25), p=0,0173	1,22 (0,70; 2,13), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepienia komórek macierzystych wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 32. Odsetek przeszczepień komórek macierzystych – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2017a, Kantarjian 2017c)

Punkt końcowy	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RB* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego: RB* (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Dla populacji ITT w badaniu INO-VATE (Kantarjian 2017c)			
Odsetek pacjentów z przeszczepieniem komórek macierzystych	79/164 vs 35/162 2,23 (1,60; 3,11), p<0,0001	65*/271 vs 32*/134 1,00 (0,69; 1,45), p=0,9815	2,22 (1,35; 3,65), IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników badania INO-VATE (porównanie inotuzumabu ozogamycyny z chemioterapią standardową), wyników badań *Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017* (badania jednoramiennie – wyniki dla inotuzumabu ozogamycyny) oraz wyników porównania pośredniego badań INO-VATE i TOWER (porównanie inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem – porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera).

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia wyników płynących z badań jednoramiennych.

W badaniu INO-VATE pacjenci byli rekrutowani od dnia 27.08.2012 roku. Data odcięcia dla danych wynosiła:

- ✓ w publikacji *Kantarjian 2016*: 02.10.2014 r.,
- ✓ w abstrakcie konferencyjnym *Su 2017*: nie wskazano,
- ✓ w abstrakcie konferencyjnym *Cassaday 2018*: 04.01.2017 r..

W badaniu TOWER pacjenci byli rekrutowani od 01.2014 roku. Datą odcięcia dla danych w publikacji *Kantarjian 2017a* był 04.01.2016 r.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

❖ Inotuzumab ozogamycyny vs chemioterapia standardowa (terapia standardowa)

Zdarzenia niepożądane ogółem

Różnice pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane ogółem – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2016*)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem						
Bez względu na związek z leczeniem	139	136 (97,8*)	120	119 (99,2*)	0,99 (0,96; 1,02), p=0,3738	-0,01 (-0,04; 0,02), p=0,3726
Związane z leczeniem	139	119 (85,6*)	120	109 (90,8*)	0,94 (0,86; 1,03), p=0,1910	-0,05 (-0,13; 0,03), p=0,1890
≥3 stopnia						
Bez względu na związek z leczeniem	139	126 (90,6*)	120	114 (95,0*)	0,95 (0,89; 1,02), p=0,1723	-0,04 (-0,11; 0,02), p=0,1699
Związane z leczeniem	139	96 (69,1*)	120	93 (77,5*)	0,89 (0,77; 1,03), p=0,1250	-0,08 (-0,19; 0,02), p=0,1229

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Różnice pomiędzy ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2016*)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	139	67 (48,2*)	120	55 (45,8*)	1,05 (0,81; 1,36), p=0,7040	0,02 (-0,10; 0,15), p=0,7033
≥3 stopnia						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	139	64 (46,0*)	120	52 (43,3*)	1,06 (0,81; 1,40), p=0,6626	0,03 (-0,09; 0,15), p=0,6616

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 91-92.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano dla: choroby zarostowej.

Nie odnotowano poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o istotnie statystycznie mniejszym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 35. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2016*)

Ciężkie zdarzenie niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Gorączka neutropeniczna	139	16 (11,5*)	120	22 (18,3*)	0,63 (0,35; 1,14), p=0,1258	-0,07 (-0,16; 0,02), p=0,1253
Choroba zarostowa	139	15 (10,8*)	120	1 (0,8*)	12,95 (1,74; 96,59), p=0,0125	0,10 (0,05; 0,15), p=0,003
Posocznica	139	3 (2,2*)	120	6 (5,0*)	0,43 (0,11; 1,69), p=0,2274	-0,03 (-0,07; 0,02), p=0,2247
Gorączka	139	4 (2,9*)	120	3 (2,5*)	1,15 (0,26; 5,04), p=0,8519	0,00 (-0,04; 0,04), p=0,8510
Progresja choroby	139	5 (3,6*)	120	2 (1,7*)	2,16 (0,43; 10,92), p=0,3524	0,02 (-0,02; 0,06), p=0,3258
Zapalenie płuc	139	5 (3,6*)	120	1 (0,8*)	4,32 (0,51; 36,44), p=0,1790	0,03 (-0,01; 0,06), p=0,1214
Posocznica neutropeniczna	139	3 (2,2*)	120	3** (2,5*)	0,86 (0,18; 4,20), p=0,8555**	0,00 (-0,04; 0,03), p=0,8561**
Niewydolność oddechowa	139	1 (0,7*)	120	4 (3,3*)	0,22 (0,02; 1,90), p=0,1676	-0,03 (-0,06; 0,01), p=0,1439
Ból brzucha	139	3 (2,2*)	120	1 (0,8*)	2,59 (0,27; 24,57),	0,01 (-0,02; 0,04),

Ciężkie zdarzenie niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
					p=0,4071	p=03726
Hiperbilirubinemia	139	0 (0,0*)	120	3 (2,5*)	0,12 (0,01; 2,37), p=0,1651	-0,03 (-0,06; 0,01), P=0,1193
Niedociśnienie tętnicze	139	0 (0,0*)	120	3 (2,5*)	0,12 (0,01; 2,37), p=0,1651	-0,03 (-0,06; 0,01), P=0,1193

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w AKL wnioskodawcy wskazano błędnie 2 (1,7%) przypadku i dla tej wartości obliczono RR i RD, które pierwotnie wynosiły odpowiednio: 1,29 (95% CI: 0,22; 7,62), p=0,7750 oraz 0,00 (95% CI: -0,03; 0,04), p=0,7722. W tabeli zamieszczono wyniki uzyskane przez analityków Agencji – wynik w dalszym ciągu pozostanie nieistotny statystycznie

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 92-93.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: choroby zrostowej żył wątrobowych.

Nie odnotowano poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym o istotnie statystycznie mniejszym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 36. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym – badanie INO-VATE (publikacja Kantarjian 2016)

Ciężkie zdarzenie niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Gorączka neutropeniczna	139	15 (10,8*)	120	21 (17,5*)	0,62 (0,33; 1,14), p=0,1240	-0,07 (-0,15; 0,02), p=0,1234
Choroba zarostowa żył wątrobowych	139	13 (9,4*)	120	1 (0,8*)	11,22 (1,49; 84,54), p=0,0189	0,09 (0,03; 0,14), p=0,0011
Posocznica	139	3 (2,2*)	120	6 (5,0*)	0,43 (0,11; 1,69), p=0,2274	-0,03 (-0,07; 0,02), p=0,2247
Progresja choroby	139	5 (3,6*)	120	2 (1,7*)	2,16 (0,43; 10,92), p=0,3524	0,02 (-0,02; 0,06), p=0,3258
Zapalenie płuc	139	5 (3,6*)	120	0 (0,0*)	9,51 (0,53; 170,18), p=0,1260	0,04 (0,00; 0,07), p=0,0390
Posocznica neutropeniczna	139	3 (2,2*)	120	3** (2,5*)	0,86 (0,18; 4,20), p=0,8555**	0,00 (-0,04; 0,03), p=0,8561**
Niewydolność oddechowa	139	1 (0,7*)	120	4 (3,3*)	0,22 (0,02; 1,90), p=0,1676	-0,03 (-0,06; 0,01), p=0,1439

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w AKL wnioskodawcy wskazano błędnie liczbę przypadków - 2 (1,7%) i dla tej wartości obliczono RR i RD, które pierwotnie wynosiły odpowiednio: 1,29 (95% CI: 0,22; 7,62), p=0,7750 oraz 0,00 (95% CI: -0,03; 0,04), p=0,7722. W tabeli zamieszczono wyniki uzyskane przez analityków Agencji – wynik z wyniku wskazującego na nieistotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego o nasileniu 3 stopnia lub większym – posocznicy neutropenicznej w grupie pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, zmienił się na wyn k wskazujący na nieistotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w tej grupie

Zgony

Różnice pomiędzy ryzykiem zgonu wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 37. Zgony – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2016*)

Zdarzenie niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon	139	17 (12,2*)	120	11 (9,2*)	1,33 (0,65; 2,74), p=0,4312	0,03 (-0,04; 0,11), p=0,4237
Zgon związany z leczeniem	139	4 (2,9*)	120	2 (1,7*)	1,73 (0,32; 9,26), p=0,5239	0,01 (-0,02; 0,05), p=0,5099

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 25% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 95-97.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o istotnie statystycznie większym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowano dla: trombocytopenii, niedokrwistości, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, leukopenii, biegunki oraz limfopenii.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 38. Poszczególne zdarzenia niepożądane – badanie INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2016*)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	62 (44,6*)	120	73 (60,8*)	0,73 (0,58; 0,93), p=0,0095	-0,16 (-0,28; -0,04), p=0,0082
Neutropenia	139	67 (48,2*)	120	53 (44,2*)	1,09 (0,84; 1,42), p=0,5177	0,04 (-0,08; 0,16), p=0,5156
Niedokrwistość	139	42 (30,2*)	120	64 (53,3*)	0,57 (0,42; 0,77), p=0,0002	-0,23 (-0,35; -0,11), p=0,0001
Nudności	139	44 (31,7*)	120	56 (46,7*)	0,68 (0,50; 0,93), p=0,0142	-0,15 (-0,27; -0,03), p=0,0127
Gorączka neutropeniczna	139	37 (26,6*)	120	62 (51,7*)	0,52 (0,37; 0,71), p=0,0001**	-0,25 (-0,37; -0,13), p<0,0001
Gorączka	139	37 (26,6*)	120	51 (42,5*)	0,63 (0,44; 0,88), p=0,0080	-0,16 (-0,27; -0,04), p=0,0068
Leukopenia	139	38 (27,3*)	120	47 (39,2*)	0,70 (0,49; 0,99), p=0,0447	-0,12 (-0,23; 0,00), p=0,0429
Biegunka	139	25 (18,0*)	120	48 (40,0*)	0,45 (0,30; 0,68), p=0,0002	-0,22 (-0,33; -0,11), p=0,0001**
Ból głowy	139	39 (28,1*)	120	33 (27,5*)	1,02 (0,69; 1,51), p=0,9205	0,01 (-0,10; 0,11), p=0,9204
Limfopenia	139	24 (17,3*)	120	34 (28,3*)	0,61 (0,38; 0,97),	-0,11 (-0,21; -0,01),

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
					p=0,0356	p=0,0338

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** w AKL wnioskodawcy podano $p < 0,0001$ – nie wpływa na zmianę wnioskowania

Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 98-100.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: neutropenii.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: trombocytopenii, niedokrwistości, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, biegunki, wymiotów oraz wysypki.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39. Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym – badanie INO-VATE (publikacja Kantarjian 2016)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	51 (36,7*)	120	71 (59,2*)	0,62 (0,48; 0,81), p=0,0004	-0,22 (-0,34; -0,11), p=0,0002
Neutropenia	139	64 (46,0*)	120	50 (41,7*)	1,11 (0,84; 1,46), p=0,4811	0,04 (-0,08; 0,16), p=0,4785
Niedokrwistość	139	26 (18,7*)	120	48 (40,0*)	0,47 (0,31; 0,70), p=0,0003	-0,21 (-0,32; -0,10), p=0,0001
Gorączka neutropeniczna	139	33 (23,7*)	120	59 (49,2*)	0,48 (0,34; 0,68), p<0,0001	-0,25 (-0,37; -0,14), p<0,0001
Leukopenia	139	35 (25,2*)	120	47 (39,2*)	0,64 (0,45; 0,92), p=0,0171	-0,14 (-0,25; -0,03), p=0,0155
Limfopenia	139	22 (15,8*)	120	34 (28,3*)	0,56 (0,35; 0,90), p=0,0168	-0,13 (-0,23; -0,02), p=0,0151

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 100-103.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano dla: wzrostu aktywności GGT.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano dla: trombocytopenii, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, biegunki, wymiotów oraz wysypki.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 40. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – badanie INO-VATE (publikacja Kantarjian 2016)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	40 (28,8*)	120	57 (47,5*)	0,61 (0,44; 0,84), p=0,0023	-0,19 (-0,30; -0,07), p=0,0017
Neutropenia	139	50 (36,0*)	120	46 (38,3*)	0,94 (0,68; 1,29), p=0,6944	-0,02 (-0,14; 0,09), p=0,6949
Niedokrwistość	139	25 (18,0*)	120	16 (38,3*)	1,35 (0,76; 2,40), p=0,3102**	0,05 (-0,04; 0,130), p=0,3011**
Nudności	139	21 (15,1*)	120	41 (34,2*)	0,44 (0,28; 0,70), p=0,0006	-0,19 (-0,29; -0,09), p=0,0003
Gorączka neutropeniczna	139	22 (15,8*)	120	51 (42,5*)	0,37 (0,24; 0,58), p<0,0001	-0,27 (-0,37; -0,16), p<0,0001
Gorączka	139	15 (10,8*)	120	30 (25,0*)	0,43 (0,24; 0,76), p=0,0038	-0,14 (-0,24; -0,05), p=0,0028
Leukopenia	139	23 (16,5*)	120	31 (25,8*)	0,64 (0,40; 1,04), p=0,0694	-0,09 (-0,19; 0,01), p=0,0680
Biegunka	139	8 (5,8*)	120	27 (22,5*)	0,26 (0,12; 0,54), p=0,0004	-0,17 (-0,25; -0,08), p=0,0001***
Limfopenia	139	15 (10,8*)	120	22 (18,3*)	0,59 (0,32; 1,08), p=0,0882	-0,08 (-0,16; 0,01), p=0,0869
Wymioty	139	10 (7,2*)	120	19 (15,8*)	0,45 (0,22; 0,94), p=0,0331	-0,09 (-0,16; -0,01), p=0,0303
Zmęczenie	139	13 (9,4*)	120	12 (10,0*)	0,94 (0,44; 1,97), p=0,8603	-0,01 (-0,08; 0,07), p=0,8606
Wysypka	139	4 (2,9*)	120	13 (10,8*)	0,27 (0,09; 0,79), p=0,0175	-0,08 (-0,14; -0,02), p=0,0121
Wzrost aktywności GGT	139	16 (11,5*)	120	1 (0,8*)	13,81 (1,86; 102,62), p=0,0103	0,11 (0,05; 0,16), p=0,0002
Spadek apetytu	139	6 (4,3*)	120	12 (10,0*)	0,43 (0,17; 1,12), p=0,0827	-0,06 (-0,12; 0,01), p=0,0790

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w AKL wnioskodawcy wskazano RR=0,47 (95% CI: 0,31; 0,72), p=0,0004 oraz RD=-0,20 (95% CI: -0,31; -0,10), p=0,0002 – po uwzględnieniu obliczeń analityków Agencji nastąpiła zmiana wnioskowania dla tego punktu końcowego. Pierwotnie wartości te wskazywały na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia niedokrwistości w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, natomiast obliczenia analityków wskazują, na nieistotnie statystycznie większe ryzyko niedokrwistości w tej grupie;

*** w AKL wnioskodawcy podano p<0,0001 – nie wpływa na zmianę wnioskowania

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 100-103.

Nie odnotowano poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym o istotnie statystycznie większym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: trombocytopenii, niedokrwistości, gorączki neutropenicznej oraz leukopenii.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym – badanie INO-VATE (publikacja Kantarjian 2016)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR* (95% CI), p	RD* (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	28 (20,1*)	120	56 (46,7*)	0,43 (0,29; 0,63), p<0,0001	-0,27 (-0,38; -0,15), p<0,0001
Neutropenia	139	47 (33,8*)	120	43 (35,8*)	0,94 (0,68; 1,32), p=0,7333	-0,02 (-0,14; 0,10), p=0,7337
Niedokrwistość	139	15 (10,8*)	120	35 (29,2*)	0,37 (0,21; 0,64), p=0,0004	-0,18 (-0,28; -0,09), p=0,0002
Gorączka neutropeniiczna	139	20 (14,4*)	120	48 (40,0*)	0,36 (0,23; 0,57), p<0,0001	-0,26 (-0,36; -0,15), p<0,0001
Leukopenia	139	21 (15,1*)	120	31 (25,8*)	0,58 (0,36; 0,96), p=0,0345	-0,11 (-0,21; -0,01), p=0,0326
Limfopenia	139	15 (10,8*)	120	22 (18,3*)	0,59 (0,32; 1,08), p=0,0882	-0,08 (-0,16; 0,01), p=0,0869

* obliczone na podstawie dostępnych danych

Hospitalizacje

W analizie uwzględniono 281 chorych (154 osoby z USA oraz 127 osób z Europy). Czas trwania hospitalizacji był krótszy u chorych leczonych inotuzumabem ozogamycyny w porównaniu do chorych leczonych terapią standardową.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 42. Hospitalizacje – badanie INO-VATE (abstrakt konferencyjny Su 2017)

	InO				SOC			
	N	n (%)	średnia (dni)	mediana (dni)	N	n (%)	średnia (dni)	mediana (dni)
USA								
Cykl 1	75	51 (68)	11	7	79	72 (91)	23	23
Wszystkie cykle		57 (76)	15	10		72 (91)	26	25
Europa								
Cykl 1	61	46 (75)	17	15	66	48 (73)	26	27
Wszystkie cykle		51 (84)	25	18		48 (73)	33	31

Ocena bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek

Porównanie bezpieczeństwa stosowania inotuzumabu ozogamycyny do standardowej terapii w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 106-117.

Ocena bezpieczeństwa w dalszym okresie obserwacji

W AKL wnioskodawcy przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do standardowej terapii w dalszym okresie obserwacji na podstawie publikacjach *Kantarjian 2017*, *McDonald 2018* oraz abstrakcie konferencyjnym *Cassaday 2018* – dane na stronach 117-130 AKL wnioskodawcy.

❖ Inotuzumab ozogamycyny – wyniki z badań jednoramiennych

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z prospektywnych badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017*) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronach 146-151.

❖ Inotuzumab ozogamycyny vs blinatumomab – porównanie pośrednie

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub większym (dla daty odcięcia: 02.10.2014 r. w badaniu INO-VATE) oraz w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (dla daty odcięcia: 04.01.2017 r. w badaniu INO-VATE).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 43. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Cassaday 2018, Kantarjian 2016, Kanatjian 2017a)

Punkt końcowy	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RR* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego: RR* (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Wyniki dla daty odcięcia dla danych z badania INO-VATE: 02.10.2014 r.			
Zdarzenia niepożądane ogółem	136/139 vs 119/120 0,99 (0,96; 1,02), p=0,3738	263/267 vs 108/109 0,99 (0,97; 1,02), p=0,6217	0,99 (0,96; 1,03), NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane	67/139 vs 55/120 1,05 (0,81; 1,36), p=0,7040	165/267 vs 49/109 1,37 (1,09; 1,73), p=0,0063	0,77 (0,54; 1,08), NS
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	17/139 vs 11/120 1,33 (0,65; 2,74), p=0,4312	51/267 vs 19/109 1,10 (0,68; 1,77), p=0,7072	1,22 (0,51; 2,88), NS
Zdarzenia niepożądane o stopniu nasileniu 3 lub większym	126/139 vs 114/120 0,95 (0,89; 1,02), p=0,1723	231/267 vs 100/109 0,94 (0,88; 1,02), p=0,1182	1,01 (0,92; 1,12), NS
Wyniki dla daty odcięcia dla danych z badania INO-VATE: 04.01.2017 r.			
Zdarzenia niepożądane ogółem	163/164 vs 143/143 0,99 (0,98; 1,01), p=0,5268	263/267 vs 108/109 0,99 (0,97; 1,02), p=0,6217	1,01 (0,97; 1,03), NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane	85/164 vs 72/143 1,03 (0,83; 1,28), p=0,7961	165/267 vs 49/109 1,37 (1,09; 1,73), p=0,0063	0,75 (0,55; 1,03), NS
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	26/164 vs 16/143 1,42 (0,79; 2,53), p=0,2398	51/267 vs 19/109 1,10 (0,68; 1,77), p=0,7072	1,29 (0,61; 2,74), NS
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	31/164 vs 11/143 2,46 (1,28; 4,71), p=0,0067	33/267 vs 9/109 1,50 (0,74; 3,02), p=0,2605	1,64 (0,63; 4,28), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie większości najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w obu porównywanych grupach.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab istnieje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia neutropenii.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab istnieje istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 44. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – porównanie pośrednie badanie INO-VATE i badanie TOWER (publikacje: Kantarjian 2016, Kantarjian 2017a)

Punkt końcowy	Wyniki porównań bezpośrednich: n/N vs n/N RR* (95% CI), p		Wyniki porównania pośredniego: RR* (95% CI), p
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
Wyniki dla daty odcięcia dla danych z badania INO-VATE: 02.10.2014 r.			
Trombocytopenia	62/139 vs 73/120 0,73 (0,58; 0,93), p=0,0095	47/267 vs 32/109 0,60 (0,41; 0,89), p=0,0102	1,22 (0,78; 1,93), NS
Neutropenia	67/139 vs 53/120 1,09 (0,84; 1,42), p=0,5177	53/267 vs 33/109 0,66 (0,45; 0,95), p=0,0266	1,66 (1,05; 2,63), IS
Niedokrwistość	42/139 vs 64/120 0,57 (0,42; 0,77), p=0,0002	69/267 vs 46/109 0,61 (0,45; 0,83), p=0,0013	0,93 (0,60; 1,42), NS
Nudności	44/139 vs 56/120 0,68 (0,50; 0,93), p=0,0142	51/267 vs 46/109 0,45 (0,33; 0,63), p<0,0001	1,50 (0,95; 2,36), NS
Gorączka neutropeniczna	37/139 vs 62/120 0,52 (0,37; 0,71), p=0,0001**	64/267 vs 43/109 0,61 (0,44; 0,83), p=0,0020	0,85 (0,54; 1,33), NS
Gorączka	37/139 vs 51/120 0,63 (0,44; 0,88), p=0,0080	159/267 vs 49/109 1,32 (1,05; 1,67), p=0,0166	0,47 (0,31; 0,72), IS
Ból głowy	39/139 vs 33/120 1,02 (0,69; 1,51), p=0,9205	77/267 vs 32/109 0,98 (0,69; 1,39), p=0,9197	1,04 (0,61; 1,76), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** w AKL wnioskodawcy wskazano p<0,0001 – nie wpływa na wnioskowanie w zakresie ocenianego punktu końcowego

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Ali 2018* (data odcięcia dla danych: 04.01.2017 r.).

W abstrakcie podano informację o prawdopodobieństwie przeżycia 3-letniego, które w grupie InO wyniosła 20,3% (95% CI: 14,4%; 27,0%), a w grupie terapii standardowej 6,5% (95% CI: 2,9%; 12,3%). Oprócz tego przedstawiono, że przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w grupie InO: HR = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,96), p=0,0105. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że osiągnięcie remisji całkowitej, stwierdzenie braku minimalnej choroby resztkowej, dłuższego czasu pierwszej remisji i otrzymanie HSCT było związane z wydłużonym OS. Jak zaznaczyli badacze, znacznie większy odsetek chorych w grupie InO w porównaniu do grupy kontrolnej, otrzymał przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych po zakończonej terapii, odpowiednio 43% vs 11%, p<0,0001 – wśród pacjentów z grupy InO wszyscy otrzymali przeszczepienie allogeniczne. Prawdopodobieństwo przeżycia 1-rocznego, 2-letniego i 3-letniego po przeszczepie u pacjentów otrzymujących InO (n = 79) wyniosło odpowiednio 43% (95% CI: 32%; 53,6%), 36,7% (95% CI: 26,2%; 47,2%) i 31,1% (95% CI: 20%; 42,9%). Po dwóch latach wśród pacjentów z grupy InO, którzy osiągnęli remisję przed wykonaniem zabiegu HSCT (n = 71), prawdopodobieństwo przeżycia było 3 razy wyższe niż u chorych bez HSCT (n = 50), odpowiednio 39% (95% CI: 28,1%; 50,5%) vs 13% (5,4%; 24,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby i dróg żółciowych (hepatobiliary SAEs; w tym najczęściej choroba zarostowa żył wątrobowych [VOD]) były częstsze po przeszczepie w grupie InO niż kontroli, odpowiednio 13% vs 3%. Wśród pacjentów z grupy InO, którzy otrzymali HSCT, u 18/79 pacjentów stwierdzono VOD – 5 z nich miało wykonane wcześniej HSCT. Opisane doniesienie potwierdza zatem znamienne różnice w OS, PFS oraz częstości przeszczepienia na korzyść InO, dodatkowo prezentując wartości przeżycia 3-letniego (w populacji ogółem oraz u chorych, którzy otrzymali HSCT). Przedstawiono w nim również aktualizację danych o bezpieczeństwie, nie odnotowując nieobserwowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych.

W marcu 2019 roku zostały opublikowane końcowe wyniki badania INO-VATE (publikacja *Kantarjian 2019*) – pełnotekstowa publikacja z wynikami dla daty odcięcia: 05.01.2017r.

Poniżej przedstawiono skrótoowe informacje przedstawione w tej publikacji.

Skuteczność

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących terapię standardową, w grupie przyjmującej inotuzumabu ozogamycyny zaobserwowano istotnie statystycznie więcej całkowitych remisji / całkowitych remisji bez pełnego przywrócenia czynności układu krwiotwórczego.

Wśród pacjentów, którzy rozpoczęli terapię, odsetek osób, które osiągnęły oceniany punkt końcowy był wyższy w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do grupy terapii standardowej i wyniósł odpowiednio – 73,8% (121 z 164 osób) oraz 35,0% (50 ze 143 osób).

Wśród pacjentów, którzy osiągnęli oceniany punkt końcowy czas trwania remisji był istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny i mediana wyniosła odpowiednio – 5,4 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,0) oraz 4,2 miesiąca (95% CI: 2,7; 5,7) (HR=0,62 [95% CI: 0,42; 0,91], p=0,0071). Tendencja ta została również zauważona w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby – mediana wyniosła odpowiednio – 5,0 miesiąca (95% CI: 3,9; 5,8) oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,4; 2,1) (HR=0,45 [95% CI: 0,34; 0,60], p<0,0001).

Wyniki dla populacji ITT wskazują, że pacjenci przyjmujący inotuzumab ozogamycyny mieli 25% mniejsze ryzyko śmierci w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową (HR=0,75 [95% CI: 0,57; 0,99], p=0,105) – mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 7,7 miesiąca (95% CI: 6,0; 9,2) oraz 6,2 miesiąca (95% CI: 4,7; 8,3). Odsetek 2- i 3-letniego przeżycia wyniósł odpowiednio w grupie stosującej inotuzumab ozogamycyny – 22,8% i 20,3%, a w drugiej stosującej terapię standardową – 10,0% i 6,5%.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

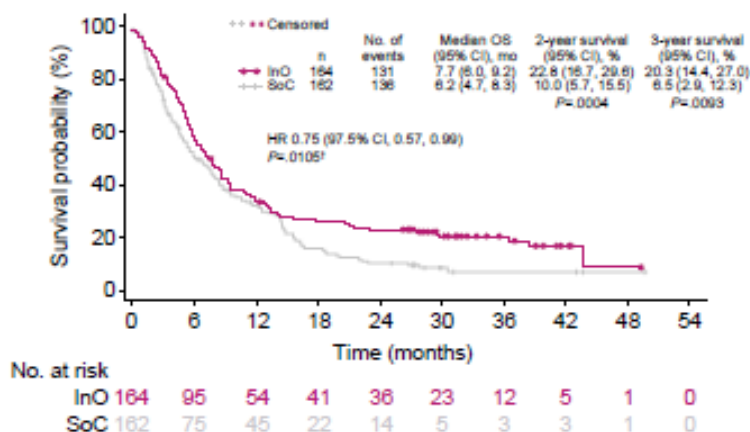


Figure 4. OS. For 2- and 3-year survival, the 1-sided P value was based on the chi-square test or the Fisher exact test (if any cell count was <5). ¹One-sided log-rank test. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; InO, inotuzumab ozogamicin; OS, overall survival; SoC, standard of care (intensive chemotherapy).

Bezpieczeństwo

W populacji objętej analizą bezpieczeństwa w grupie przyjmującej inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do grupy przyjmującej terapię standardową odnotowano więcej przypadków redukcji dawki leku związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (3,0% vs 2,1%), czasowego przerwania leczenia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (43,9% vs 18,9%) oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (18,9% vs 7,7%). Pomimo, że pacjenci w ramieniu inotuzumabu ozogamycyny otrzymali więcej cykli leczenia niż pacjenci z grupy terapii standardowej, odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był podobny pomiędzy grupami (2023 zdarzenia vs 2112 zdarzeń).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 85 chorych ze 164 pacjentów (51,8%) w grupie inotuzumabu ozogamycyny oraz u 72 chorych ze 143 pacjentów (50,3%) w grupie terapii standardowej.

W obu ramionach badania najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jakiegokolwiek stopnia nasilenia oraz zdarzeniem niepożądanym o stopniu nasilenia 3 lub większym były zdarzenia niepożądane hematologiczne. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o stopniu nasilenia 3 lub większym w grupie inotuzumabu ozogamycyny były: neutropenia (47% pacjentów), trombocytopenia (41% pacjentów), leukopenia (27% pacjentów) oraz gorączka neutropeniczna (27% pacjentów), natomiast w grupie terapii standardowej:

trombocytopenia (59% pacjentów), gorączka neutropeniczna (54% pacjentów), neutropenia (44% pacjentów) oraz anemia (44% pacjentów).

W 1. cyklu terapii 124 osoby ze 164 pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny (75,6%) oraz 135 osoby ze 143 pacjentów w grupie terapii standardowej (94,4%) były hospitalizowane (mediana długości hospitalizacji wyniosła w grupie inotuzumabu ozogamycyny 12 dni (zakres: 1-56 dni) oraz w grupie terapii standardowej wyniosła 26 dni (zakres: 1-55 dni)).

Zdarzenia niepożądane związane z hepatotoksycznością były częstsze w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do grupy terapii standardowej (50,6% vs 36,4%). Choroba wenookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby wystąpiły podczas leczenia u 23 z 164 chorych w grupie inotuzumabu ozogamycyny (14,0%) oraz u 3 z 143 pacjentów w grupie terapii standardowej (2,1%).

W populacji analizowanej pod kątem bezpieczeństwa 79 osób ze 164 pacjentów w grupie przyjmującej inotuzumab ozogamycyny oraz 35 osób ze 143 pacjentów przyjmujących terapię standardową przeszły przeszczepienie szpiku – spośród tych pacjentów, odpowiednio 22,8% oraz 8,6% rozwinęło chorobę wenookluzyjną wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby.

U 8 pacjentów z ramienia inotuzumabu ozogamycyny oraz u 2 pacjentów z ramienia terapii standardowej odnotowano zgon z powodu toksyczności przyjmowanej terapii.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Besponsa (ChPL Besponsa) działaniami występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenia (w tym posocznica i bakteriemia, zakażenia grzybicze, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zakażenia przewodu pokarmowego, zakażenia skóry),
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia i niedokrwistość,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: zmniejszony apetyt,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: krwotok (w tym krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego, krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego, krwawienie z nosa),
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej i zaparcia,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie aktywności GGT,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: gorączka, zmęczenie i dreszcze,
- badania diagnostyczne w postaci: zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej,
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w postaci: reakcje spowodowane podaniem infuzji.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Besponsa to m.in.:

- hepatotoksyczność, w tym ciężkie, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki choroby wenookluzyjnej wątroby / zespołu niewydolności zatokowej wątroby, zgłaszano u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujących produkt Besponsa,
- u pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano przypadki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, leukopenii, gorączki neutropenicznej, limfopenii i pancytopenii. Niektóre z nich stanowiły zagrożenie dla życia,
- u pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano przypadki reakcji spowodowanych podaniem infuzji,
- u pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny zgłaszano zespół rozpadu guza o nasileniu potencjalnie zagrażającym życiu lub śmiertelnym,

- u pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny obserwowano wydłużenie odstępu QT,
- u pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny zgłaszano zwiększoną aktywność amylazy i lipazy,
- nie badano bezpieczeństwa stosowania żywych szczepionek wirusowych w trakcie leczenia produktem Besponsa lub po jego zakończeniu. Szczepienie żywymi szczepionkami wirusowymi nie jest zalecane przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Besponsa, w trakcie leczenia oraz do czasu uzyskania regeneracji limfocytów B po ostatnim cyklu leczenia.

Dnia 18.06.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Besponsa.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane kliniczne porównujące wnioskowaną technologię z jednym z komparatorów – chemioterapią standardową oraz żadnego badania porównującego wnioskowaną technologię z blinatumomabem, który stanowi komparator dla części populacji pacjentów włączanych do wnioskowanego programu lekowego – pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia. W drugim przypadku konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Wnioski płynące z badań włączonych do AKL wnioskodawcy pokrywają się z wnioskami z opublikowanych przeglądów systematycznych

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 papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

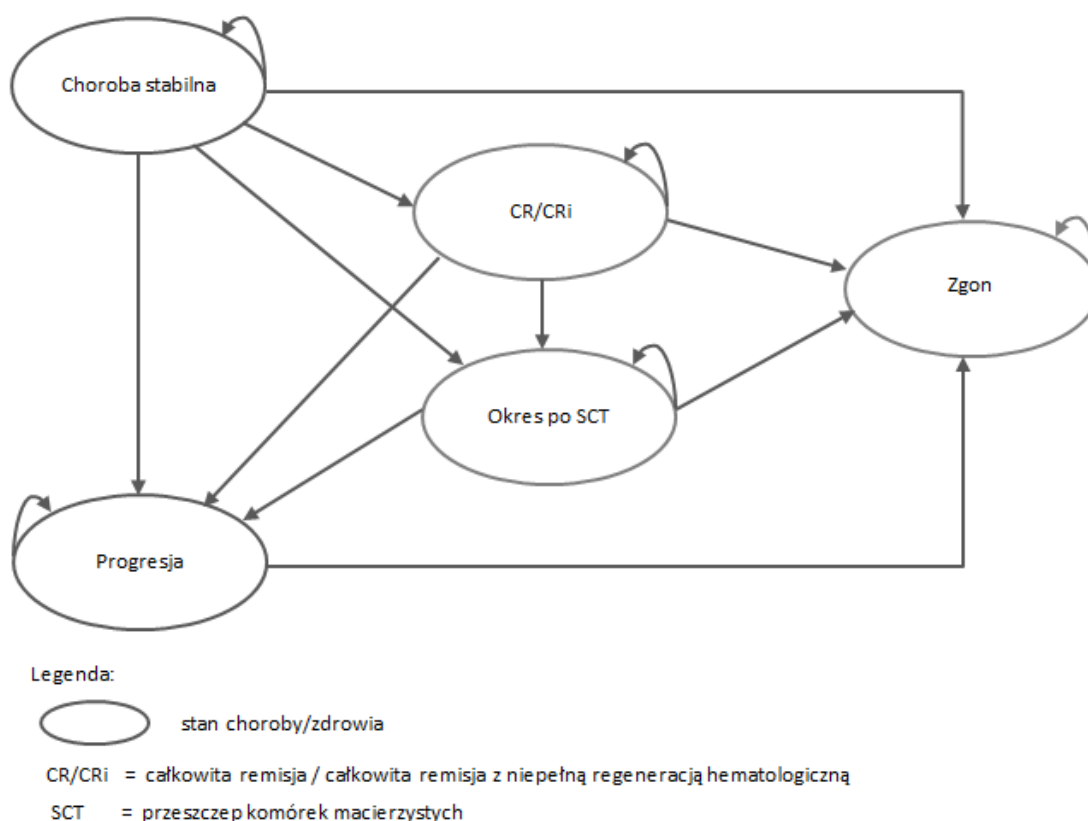
Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia.

Analiza ma formę analizy kosztów-użyteczności, porównano w niej terapię inotuzumabem ozogamycyny ze standardową terapią (SOC - chemioterapia z wyboru lekarza).

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców.

Koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie dożywotnim oszacowano z wykorzystaniem modelu Markowa odzwierciedlającego przebieg choroby/życia pacjenta z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną.

W modelu Markowa wyróżniono rozłączne względem siebie stany zdrowia, w których może znajdować się pacjent w trakcie choroby. Graficznie strukturę modelu przedstawia poniższy wykres.



W trakcie inicjalizacji modelu wszyscy pacjenci znajdują się w stanie zdrowia "Choroba stabilna". U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "Choroba stabilna" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi do stanu „Progresja”,
- W przypadku osiągnięcia remisji choroby, pacjent przechodzi do stanu "CR/CRi",
- Pacjent, u którego przeprowadzony został przeszczep komórek macierzystych (SCT) przechodzi do stanu "Okres po SCT",
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "CR/CRi" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi do stanu „Progresja”,
- Pacjent, u którego przeprowadzony został przeszczep komórek macierzystych (SCT) przechodzi do stanu "Okres po SCT",
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "Okres po SCT" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi do stanu „Progresja”,
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "Progresja" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy (badania INO-VATE), porównującego produkt Besponsa z chemioterapią z wyboru lekarza.

Użyteczności pochodziły z badania klinicznego INO-VATE oraz przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego literatury.

Wszystkie koszty oraz efekty zdrowotne poddano dyskontowaniu na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% rocznie.

W modelu przeprowadzono porównanie InO vs SOC na podstawie wyników badania klinicznego INO-VATE. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia: „Choroba stabilna”, „CR/CRi”, „okres po SCT”, „Progresja” i „Zgon”. Dane kliniczne dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano remisję (CR/CRi) lub przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych (SCT) zostały zaczerpnięte z badania INO-VATE. W zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) wszystkie krzywe Kaplana-Meiera zostały wyznaczone z danych z poziomu pacjenta z badania INO-VATE.

Uwzględnione krzywe Kaplana-Meiera obejmują horyzont obserwacji nie przekraczający 50 miesięcy. Dane uzyskane w długim okresie obserwacji wskazują, że w horyzoncie dłuższym niż 50 miesięcy przeżycie całkowite stabilizuje się. W celu modelowania przeżycia całkowitego w długim horyzoncie obserwacji w modelu przyjęte zostało, że ryzyko względne zgonu po 50. miesiącu od przeprowadzenia przeszczepienia SCT będzie wynosiło 4 w stosunku do prawdopodobieństwa przeżycia w populacji ogólnej (*Martin 2010*).

Uwzględnione koszty

- koszty związane z leczeniem porównywanymi interwencjami (inotuzumab / SoC):
 - koszty leków: InO / CTH (wnioskodawca, [redacted]);
 - koszty hospitalizacji związanej z podaniem InO/ CTH ([redacted]);
 - koszty przetoczenia preparatów krwi (statystyki JGP);

- koszty monitorowania leczenia (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia InO / CTH ([redacted]). Koszty leczenia innych zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o koszty świadczeń [redacted], statystyki NFZ);
- koszty dalszego leczenia po zastosowaniu INO / technologii alternatywnej przed przeprowadzeniem HSCT lub przed progresją ([redacted]);
- koszty związane z przeszczepieniem (HSCT): [redacted], [redacted])
 - koszty procedury przeszczepienia (HSCT);
 - koszty leczenia i opieki medycznej po przeprowadzeniu HSCT;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po przeprowadzeniu HSCT;
- koszty opieki paliatywnej ([redacted]).

W skład wydatków z perspektywy płatnika publicznego wchodziły wydatki Ministerstwa Zdrowia (które pokrywa koszty poszukiwania dawcy do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (pozostałe koszty: leki, świadczenia ambulatoryjnych i szpitalne).

Użyteczności stanów zdrowia

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodziły z badania klinicznego INO-VATE oraz przeprowadzonego przez autorów analizy przeglądu systematycznego literatury.

Użyteczności z badania INO-VATE

W badaniu *INO-VATE*, pomiar jakości życia został przeprowadzony za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, wersja 3.0 (Aaronson 1993) oraz kwestionariusza EQ-5D-3L (Rabin 2001). Pomiar jakości życia przeprowadzono oddzielnie w ramionach badania klinicznego (InO, SOC). Pacjenci samodzielnie wypełnili ankietę przed podaniem pierwszej dawki (cykl 1, dzień 1), w 1. dniach każdego kolejnego cyklu oraz po zakończeniu leczenia lub przerwaniu leczenia. Ocena jakości życia została przeprowadzona przed wykonaniem jakiegokolwiek analizy statystycznej wyników w zakresie jakości życia.

Przebieg choroby w modelu rozpoczyna się od wejścia kohorty do stanu „Choroba stabilna”. Przyjęto, że wyjściowa użyteczność w poszczególnych ramionach (InO, SOC) jest zgodna z wynikami badania INO-VATE). Wartość wyjściowa uwzględniona została zatem w 1. cyklu modelu.

Począwszy od 2. cyklu modelu, pacjentom z CR/CRi i bez CR/CRi przydzielono użyteczności zgodnie z dostępnymi wynikami badania INO-VATE w podziale na stany według statusu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Na potrzeby modelowania wykorzystano użyteczności związane z zakończeniem leczenia w danym stanie. Ocena odpowiadająca zakończeniu leczenia odzwierciedla jakość życia pacjenta po ostatnim cyklu leczenia (InO lub SOC); wizyta, w ramach której dokonano pomiaru jakości życia miała miejsce około 4 tygodni po ostatniej dawce InO albo SOC. W przypadku gdy pacjent wymagał rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, ocenę jakości życia odpowiadającą zakończeniu leczenia przeprowadzono przed rozpoczęciem nowej terapii tak blisko jak to było możliwe (do 4 tygodni po ostatniej dawce InO albo SOC). Wobec powyższego uwzględnienie użyteczności odpowiadających zakończeniu leczenia obejmuje zróżnicowany przebieg leczenia w każdym z ramion (różną liczbę cykli leczenia wynikającą z różnic w przeżyciu PFS i OS).

Oryginalnie w badaniu INO-VATE wartości w skali EQ-5D zostały wyznaczone z wykorzystaniem norm użyteczności dla USA. Autorzy modelu globalnego wyznaczyli wartości w skali EQ-5D z wykorzystaniem norm użyteczności dla Wielkiej Brytanii. W modelu rozróżniono użyteczności według stosowanej terapii (InO, SOC), co pozwoliło uwzględnić wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Opisane powyżej użyteczności są w modelu przyjmowane tak długo, jak długo pacjenci u pacjenta nie nastąpiło jedno ze zdarzeń: przeprowadzenie HSCT, progresja choroby, zgon. Przyjęto zatem, że jakość życia w trakcie terapii (InO, SOC) jest taka sama jak jakość życia po zakończeniu leczenia, o ile u pacjenta nie przeprowadzono HSCT, nie stwierdzono progresji ani nie wystąpił zgon. W badaniu INO-VATE nie oceniono jakości życia związanej z HSCT lub progresją, wobec czego stanom modelu „Okres po SCT”, „Progresja”

przypisano użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego opisanego w następnym podrozdziale.

Przegląd systematyczny użyteczności

Wśród odnalezionych przez wnioskodawcę publikacji, duża ich część zawierała użyteczności u pacjentów z ostrą białaczką dotyczyła zachorowań wśród dzieci i młodzieży, co przełożyło się na 29 publikacji odrzuconych na etapie analizy tytułów i streszczeń z powodu nieprawidłowej populacji. Analizie pełnych tekstów poddano siedem publikacji i wszystkie z nich spełniły zdefiniowane *a priori* warunki włączenia do przeglądu. Były to publikacje *Aristides 2015*, *Kurosawa 2015*, *Kurosawa 2016*, *Slovacek 2007*, *Kantarjian 2016a*, *Kantarjian 2018* oraz *Joshi 2018*.

Należy zauważyć, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono dla większości stanów uwzględnionych w modelu użyteczności związanych z ostrą białaczką limfoblastyczną, wyznaczonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, tj. kwestionariusza preferowanego przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Wyniki przeglądu systematycznego pokrywają się z użytecznościami rozważanymi w polskich analizach ekonomicznych (*AE Blincyto 2016*, *AE Iclusig 2015*) oraz w analizie brytyjskiej (*NICE 2017*). W polskich analizach dla blinatumomabu oraz ponatynibu nie odnaleziono użyteczności stanów związanych z ostrą białaczką limfoblastyczną wyznaczonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W tym aspekcie dostęp do wyników badania INO-VATE umożliwił analizę i prezentację dokładniejszych danych użyteczności.

Użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W modelu nie uwzględniono wpływu wystąpienia zdarzeń niepożądanych na jakość życia w trakcie trwania leczenia. Brak uwzględnienia takiego wpływu zapobiega potencjalnemu podwójnemu naliczaniu obniżenia jakości, jako że użyteczności z badania INO-VATE uwzględniają już zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów podczas trwania tego badania.

W przypadku pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych, w modelu uwzględniono dwa zdarzenia niepożądane: VOD (choroba zarostowa żył wątrobowych) i GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi), przy czym wpływ jaki wystąpienie GVHD wywiera na jakość życia ujęto w użytecznościach z publikacji *Kurosawa 2015* i *Kurosawa 2016*.

Autorzy modelu globalnego oszacowali użyteczność u pacjentów, u których wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. W oszacowaniu wykorzystano dane z poziomu pacjenta z badania INO-VATE dotyczące wystąpienia VOD po HSCT.

Wybór zestawu użyteczności

Uwzględnienie użyteczności z badania INO-VATE w okresie leczenia było zasadne z uwagi na zgodność populacji badania z populacją analizy oraz zastosowany kwestionariusz (EQ-5D). Podobnie, użyteczności w stanach po HSCT z badania *Kurosawa 2016* były bardziej odpowiednie od innych odnalezionych danych, gdyż obejmowały (w części) populację z ALL oraz wykorzystywały preferowaną miarę użyteczności (EQ-5D).

W stanie progresji choroby wykorzystano wartość z publikacji *Aristides 2015*. Publikacja ta w celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia korzystała z metody TTO (handlowanie czasem, ang. *time-trade-off*). Skorzystanie z tego badania uzasadnione jest nieodnalezieniem żadnej publikacji, która podawałaby użyteczności stanu „Progresja choroby” i używałaby któregoś z preferowanych przez AOTMiT formularzy oceny zdrowia. Wnioskodawca powołuje się na dokument *AWA Blincyto 2016*, w którym Agencja uznała takie podejście za wiarygodne.

W analizie wrażliwości zastosowano ponadto korektę użyteczności związaną z narastającym wiekiem pacjentów. Użyteczności podstawowe pochodzą z populacji badania INO-VATE, a zatem dotyczą populacji w wieku średnio 46 lat (wiek wyjściowy kohorty modelu). W ramach AW założono, że wraz ze wzrostem wieku pacjentów, użyteczności stanów zdrowotnych będą się zmniejszać proporcjonalnie do obniżenia użyteczności w populacji ogólnej dla danego wieku (względem wieku początkowego). W tym celu, na podstawie badania *Golicki 2015* oraz struktury płci chorych w modelu, wyznaczono średnie wartości użyteczności EQ-5D w populacji ogólnej w wieku wyjściowym (46 lat) oraz w dalszych, 5-letnich grupach wiekowych, po czym dla każdej grupy wiekowej obliczono mnożniki użyteczności, stanowiące iloraz użyteczności w grupie wiekowej

i użyteczności dla wieku wyjściowego. Skorygowane o wiek użyteczności w modelu obliczano następnie jako iloczyn użyteczności bazowych oraz mnożnika użyteczności dla aktualnego wieku chorego w modelu.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano m.in. wariant bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (AOTMiT 2016).

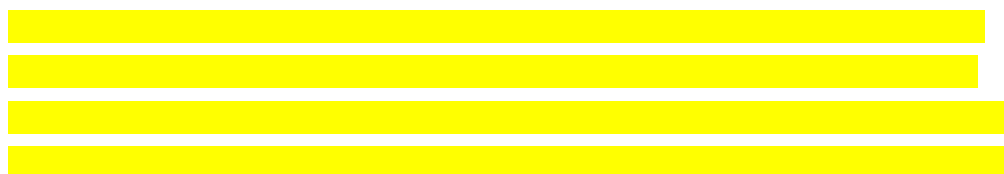
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej CUA: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), InO vs SOC; warianty z RSS i bez RSS.

Wariant analizy podstawowej	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Wariant z uwzględnieniem RSS						
Z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	InO (Besponsa)	[redacted]	[redacted]	2,058	1,499	[redacted]
	SOC	[redacted]		0,560		
Bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	InO (Besponsa)	[redacted]	[redacted]	2,058	1,499	[redacted]
	SOC	[redacted]		0,560		
Wariant bez uwzględnienia RSS						
Z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	InO (Besponsa)	[redacted]	[redacted]	2,058	1,499	[redacted]
	SOC	[redacted]		0,560		
Bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	InO (Besponsa)	[redacted]	[redacted]	2,058	1,499	[redacted]
	SOC	[redacted]		0,560		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa) w miejsce leczenia standardowego (FLAM) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR dla ww. porównania wyniosły w zależności od wariantu:



Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pacjent ponosi niewielkie koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz z leczeniem immunosupresyjnym po przeprowadzonym przeszczepieniu komórek macierzystych. Koszty ponoszone przez pacjenta stanowią mniej niż 0,014% kosztów całkowitych związanych z ostrą białaczką limfoblastyczną, w horyzoncie dożywotnym (AWA *Iclusig* 2016). Wobec powyższego wnioskodawca uznał perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną za tożsame i stąd analityk Agencji odstąpił od prezentacji tych wyników osobno. W świetle zapisów wytycznych AOTMiT 2016 odstąpienie od uwzględnienia perspektywy pacjenta jest uzasadnione w przypadku, gdy koszty pacjenta są bardzo małe i nie wpływają istotnie na wyniki analizy.

Wyniki analizy podstawowej dla zyskanych lat życia (LYG), zamieszczono w Tab. 54 AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie z uwzględnieniem kosztów alloHSCT oraz [REDAKTOWANE] w wariancie bez uwzględnienia kosztów alloHSCT. Oszacowane wartości progowe są **niższe** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z uwzględnieniem w analizie klinicznej badania RCT INO-VATE, w którym wykazano wyższą skuteczność produktu Besponsa względem refundowanej w Polsce chemioterapii z wyboru lekarza w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Ponieważ proponowany instrument dzielenia ryzyka polega na obniżeniu ceny opakowania produktu Besponsa, progowa cena efektywna w analizie bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS jest jednakowa. W związku z powyższym, obliczone ceny progowe odnoszą się do obu wariantów analizy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące rodzaje analizy wrażliwości:

- Jedno- i wielokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości (DSA), w której obliczono wartości współczynnika ICUR dla określonych zakresów zmienności poszczególnych parametrów modelu lub też przy zmienionych zestawach danych czy też innych przyjętych założeniach modelowania. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW) zamieszczono w Tabeli 49 w AE wnioskodawcy.
- Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa. Poza oszacowaniem niepewności całego modelu, pozwoliła ona również oszacować prawdopodobieństwo opłacalności terapii inotuzumabem ozogamycyny przy uwzględnieniu ustawowej wysokości proggu opłacalności.

Wyniki analizy deterministycznej

Wariant z RSS

[REDAKTOWANE]

Wariant bez RSS

[REDAKTOWANE]

Ceny progowe

Wszystkie wartości cen progowych przedstawione w deterministycznej analizie wrażliwości, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej były niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Analityk Agencji nie zidentyfikował nieprawidłowo dobranych czy niewystarczająco uzasadnionych zakresów wartości.

¹ 139 953 zł

Wyniki analizy probabilistycznej

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obowiązującego progu opłacalności (139 953 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii InO względem standardowej chemioterapii indukującej oszacowano na [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. 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	-
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 dożywotni
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	<ul style="list-style-type: none"> • Deterministyczną (DSA): jedno- i wielokierunkowa • Probabilistyczną (PSA)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Do przeprowadzenia analizy ekonomicznej wybrano właściwą technikę analityczną.

Dobór elementów modelu, tj.: długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, komparatorów, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych, zostały dobrze uzasadnione.

Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz. Model skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii analityka Agencji, wnioskodawca poprawnie przyjął wartości dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów – ich zasadności, aktualności, wiarygodności (biorąc pod uwagę jakość źródeł i zakres wyszukiwań przeprowadzonych przez wnioskodawcę), poprawności doboru i poprawności ekstrakcji.

Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych wejściowych. Wnioskodawca nie pominął innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Nie zidentyfikowano istotnych zmian w cenach leków czy kosztach procedur, stąd odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna modelu (analiza poprawności obliczeń).

Walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona w celu identyfikacji ewentualnych błędów wynikających z wprowadzania danych oraz struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej zastosowano następujące standardowe procedury testowania:

- Testowano wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- Przeprowadzono analizę kodu programu oraz weryfikację poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel.

Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w załączniku 11.3. AE Wnioskodawcy.

Jako element walidacji wewnętrznej uwzględniono również analizę wyników deterministycznej AW, w której przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych danych wejściowych do modelu. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono czy przyjęcie alternatywnych (minimalnych albo maksymalnych) wartości poszczególnych parametrów modelu prowadzi do oczekiwanego kierunku zmian kosztów lub wyników zdrowotnych.

Walidacja zewnętrzna wyników modelowania (porównanie z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji).

Przeżycie całkowite pacjentów po przeszczepie SCT

W modelu założono, że długookresowe ryzyko zgonu u pacjentów, którzy przebyli zabieg przeszczepienia SCT kształtuje się na poziomie 4-krotności ryzyka zgonu w populacji ogólnej. Założenie to, poparte badaniem Martin 2010, zostało zaproponowane przez grupę ekspercką ERG (ang. Evidence Review Group) w ramach alternatywnego podejścia do pierwotnie zaproponowanego przez wnio-skodawcę we wniosku o refundację produktu Besponsa w Wielkiej Brytanii. W związku z takim podejściem odstąpiono od walidacji długoterminowego przeżycia całkowitego po przeprowadzonym zabiegu SCT. Dokonano natomiast walidacji przeżycia całkowitego w okresie do 5 lat od przeprowadzenia zabiegu. W tym celu porównano wartość pacjentów, którzy dożywają 64 cyklu modelu po przeszczepie w 4 cyklu, z odsetkiem żywych pacjentów po 5 latach od przeszczepu podanym w badaniu Martin 2010.

Obie wartości, z modelu (27,6%) oraz z badania długookresowego *Martin 2010* (32,2%) są do siebie zbliżone, co wskazuje na poprawnie przeprowadzone prognozowanie przebiegu życia pacjenta po przeszczepie komórek krwiotwórczych w przedstawionym modelu.

Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu komparatora

Kolejnym porównaniem przeprowadzonym w celu walidacji modelowania było porównanie przeżycia całkowitego pacjentów w ramieniu komparatora (leczenie standardowe). Porównywanymi wielkościami były mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych standardową terapią w modelu oraz analogiczna mediana uzyskana w badaniu TOWER. Badanie kliniczne TOWER było badaniem III fazy, porównującym blinatumomab z chemioterapią (standardowe leczenie) w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych typu B. Dane o jego wynikach zaczerpnięto z publikacji Kantarjian 2017d.

Różnica między porównywanymi medianami wynosi 1,8 miesiąca, wynika ona z charakterystyki populacji włączonej do badania TOWER. Populację tą sklasyfikowano jako „po intensywnym leczeniu”, co wyrażało się między innymi tym, że w jej skład wchodzi pacjenci nawet po pięciu liniach wcześniejszego leczenia ratunkowego. Dla porównania w skład populacji rekrutowanej do badania INO-VATE, z którego pochodzi większość danych wchodzi pacjenci z maksymalnie dwoma przebytymi wcześniejszymi liniami leczenia. Ma to oczywisty wpływ na rokowania, a w związku z tym również na mediany czasu przeżycia całkowitego.

Otrzymane efekty zdrowotne w postaci QALY

Dodatkowym wynikiem analizy poddanej walidacji były efekty zdrowotne, przedstawione w postaci QALY. Porównano wyniki otrzymane w prezentowanym modelu farmakoekonomicznym z wynikami prezentowanymi

w innych analizach złożonych do AOTMiT w związku z refundacjami ponatynibu (produkt leczniczy Iclusig) oraz blinatumomabu (produkt leczniczy Blincyto).

Wyniki zdrowotne w ramieniu SOC wyznaczone przy pomocy przygotowanego modelu farmakoekonomicznego (QALY – 0,56) znajdują się pomiędzy dotychczasowymi wartościami wyznaczonymi dla terapii standardowej w modelach dla ponatynibu (QALY – 0,08) oraz blinatumomabu (QALY – 1,15).

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. Ponadto, nie zidentyfikowano istotnych zmian w cenach leków czy kosztach procedur. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Walidacja konwergencji wyników modelowania (porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych)

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych oraz przegląd zagranicznych rekomendacji. Odnaleziono łącznie 4 analizy – jeden abstrakt konferencyjny (*Delea 2018*) oraz trzy analizy będące częścią raportów HTA ocenianych przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych – w Kanadzie (*CADTH 2018*), Wielkiej Brytanii (*NICE 2017*) i Szkocji (*SMC 2018*). W trzech analizach komparatorem dla INO była standardowa chemioterapia, natomiast w badaniu *Delea 2018* oraz – jako dodatkowy komparator – w analizie kanadyjskiej (*CADTH 2018*), technologią alternatywną wobec InO był blinatumomab. We wszystkich badaniach zastosowano technikę kosztów-użyteczności oraz dożywotni horyzont czasowy.

W analizach odnalezionych w ramach przeglądu rekomendacji wykorzystano model o analogicznej strukturze jak w niniejszej analizie, oparty na wynikach badania INO-VATE. W podstawowym wariancie analizy brytyjskiej użyto niższej stopy dyskontowania efektów (1,5%), dopuszczanej przez NICE w sytuacji, gdy oceniana interwencja może potencjalnie prowadzić do wyleczenia (*NICE 2017*). Uzyskane wartości ICUR dla porównania za standardową chemioterapią w odnalezionych analizach znajdowały się w zakresie od ok. 40 tys. GBP do 90 tys. USD za QALY.

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

Zużycie produktu Besponsa

W analizie podstawowej uwzględniono schemat dawkowania leku Besponsa zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w aktualnej ChPL Besponsa. Schemat ten różnił się nieco od zastosowanego w badaniu INO-VATE – w ChPL wprowadzono dodatkowo kilka ograniczeń odnośnie maksymalnej liczby cykli leczenia, które to ograniczenia nie występowały w protokole badania INO-VATE:

- U pacjentów, którzy zostaną poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano całkowitej remisji (CR) ani całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) i stwierdzono minimalną chorobę resztkową (MRD).
- Leczenie pacjentów nie kwalifikujących się do HSCT, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać.

Skorygowanie liczby fiolek można uznać za zasadne, gdyż schemat dawkowania InO we wnioskowanym programie lekowym będzie opierać się na zapisach ChPL Besponsa, a zatem oszacowane koszty będą zgodne z zużyciem w warunkach rzeczywistej praktyki. Zastosowane podejście wiąże się jednak z ograniczeniem, gdyż wraz z korektą liczby podanych cykli nie modyfikowano jednocześnie parametrów skuteczności klinicznej z badania INO-VATE. W przypadku, gdyby zastosowanie dodatkowych cykli wpływało na efektywność InO w badaniu INO-VATE, efekt zdrowotny w populacji leczonej zgodnie ze schematem zalecanym w ChPL mógłby być niższy od przyjętego w modelu. Z drugiej strony, zalecenia przedstawione w ChPL opierają się na analizie danych z badań klinicznych, które wskazują na brak zasadności kontynuacji leczenia w tych grupach chorych. W związku z powyższym wydaje się, że wyniki kliniczne uzyskiwane przy schemacie dawkowania uwzględniającym zapisy ChPL będą porównywalne do uzyskanych w INO-VATE. Należy ponadto zaznaczyć, że założenie w ramach AW rzeczywistego zużycia INO z badania INO-VATE powodowało jedynie nieznaczny wzrost ICUR (o 3% względem oszacowania podstawowego).

Użyteczność w stanie progresji choroby

Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że preferowaną metodą pomiaru użyteczności jest EQ-5D. W ramach wykonanego przeglądu, wnioskodawca nie odnalazł użyteczności w stanie progresji choroby otrzymanej metodą pośrednią; stanu tego nie uwzględniano również w analizie jakości życia w badaniu INO-VATE. W związku z powyższym zdecydowano się wykorzystać użyteczność dla stanu progresji mierzoną metodą handlowania czasem (TTO), pochodzącą z badania *Aristides 2015*. Wykorzystanie użyteczności mierzonych metodami pośrednimi i bezpośrednimi w jednym modelu stanowi pewne ograniczenie analizy. Z drugiej strony, użyteczność w stanie progresji testowano w ramach AW, przyjmując względnie szeroki zakres zmienności, i zaobserwowano znikomy wpływ tej zmiennej na wartości ICUR (zmiana o 1%). Badanie to wykorzystano również w analizie wnioskodawcy dla blinatumomabu (AWA Blincyto 2016).

Długookresowe przeżycie po alloHSCT

Maksymalny horyzont obserwacji w badaniu INO-VATE wynosił 50 miesięcy, co jest dalece niewystarczającym okresem do oceny przeżycia pacjentów po HSCT. Mimo, że oczekiwana długość życia pacjentów po przeszczepie jest prawdopodobnie krótsza niż w populacji ogólnej, u znacznego odsetka osób uzyskiwane są wieloletnie przeżycia (*Martin 2010*). W związku z krótkim horyzontem danych dotyczących przeżycia pacjentów po HSCT w badaniu RCT, długookresowe przeżycie modelowano w oparciu o inne źródła danych, testując (w ramach AW) także krzywe ekstrapolowane w oparciu o INO-VATE. Ekstrapolacja danych przeżycia

poza okres obserwacji z badań klinicznych zawsze stanowi ograniczenie modelu, jednak jest podejściem szeroko stosowanym i akceptowanym w sytuacji braku innych danych. Należy zaznaczyć, że w modelu testowano szereg alternatywnych wariantów modelowania OS po HSCT.

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 tekstową w plikach elektronicznych analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego (inotuzumab ozogamycyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia.

Dodatkowo, AWB uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Besponsa ze środków publicznych.

Perspektywa

Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił perspektywę płatnika publicznego (NFZ i MZ; analiza PPP), natomiast z uwagi na znikomy udział wydatków pacjentów w całkowitym koszcie leczenia ALL, wyniki analizy uogólniono na łączną perspektywę płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców (perspektywa PPP+P), traktując obie perspektywy jako tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od początku lipca 2019 r. do końca czerwca 2021 r.

Kluczowe założenia

Scenariusze

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący stanowi przedłużenie stanu obecnego na okres 07.2019-06.2021, w którym:

- We wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków
[redacted]
- Produkt leczniczy Besponsa nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym,
- Liczebność populacji docelowej utrzyma się na obecnym poziomie.

Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której:

- Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Besponsa we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym,
- Przyjęto, że produkt leczniczy Besponsa zostanie umieszczony w wykazie leków refundowanych dostępnych w programie lekowym, od dnia 1 lipca 2019 r.,

- Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Besponsa skutkować będzie zmianami w udziałach mierzonych liczbą pacjentów leczonych daną technologią medyczną; zmiany te będą skutkiem wchodzenia na rynek inotuzumabu ozogamycyny,

- Liczebność populacji docelowej utrzyma się na obecnym poziomie.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Besponsa będzie dostępny w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia – lista B na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki dostępne w ramach programu lekowego),

Analiza wariantów skrajnych i analiza wrażliwości

AWB wnioskodawcy uwzględni warianty skrajne (opisane w rozdz. 7.6 i 10.3 analizy wnioskodawcy, 6.1.1. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy, m.in.

(rozdz. 7.5., 7.6. i 10.4 AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia inotuzumabem ozogamycyny zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego opisanym w rozdz. 3.1.2.2. AWA).

Jak wskazał wnioskodawca populację pacjentów określono w oparciu o zachorowalność na ALL oraz częstość występowania ALL, które zostały wyznaczone na podstawie raportu z Rejestru zachorowań na ostre białaczki (AL) u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010, przeprowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*Seferyńska 2014*).

[REDACTED]

W obliczeniach AWB wnioskodawcy przyjęto, że [REDACTED]

Udziały

Wnioskodawca założył [REDACTED]

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant [REDACTED]

Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty pośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie, które są ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, tj.:

- koszty związane z leczeniem porównywanymi interwencjami (inotuzumab/SOC):

- koszty leków: InO/CTH (określono na podstawie [REDACTED])

- koszty hospitalizacji związanej z podaniem InO/CTH (określono na podstawie [REDACTED])

- koszty przetoczenia preparatów krwi (określono na podstawie [REDACTED])

- koszty monitorowania leczenia (określono na podstawie [REDACTED])

- ✓ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia InO/CTH (określono na podstawie [redacted])
- koszty dalszego leczenia po zastosowaniu InO/technologii alternatywnej przed przeprowadzeniem HSCT lub przed progresją (określono na [redacted])
- koszty związane z przeszczepieniem (HSCT):
 - koszty procedury przeszczepienia (HSCT) – (określono na podstawie [redacted])
 - ✓ koszty leczenia i opieki medycznej po przeprowadzeniu HSCT [redacted]
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po przeprowadzeniu HSCT (określono na podstawie [redacted])
- koszty opieki paliatywnej (określono na podstawie [redacted])

Dawkowanie inotuzumabu ozogamycyny przyjęto na podstawie ChPL Besponsa.

Genę InO uzyskano od wnioskodawcy.

Wszystkie koszty zawarte w AWB wnioskodawcy zostały oszacowane wykorzystując dane i założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy (szczegóły opisane w rozdz. 5. AWA i rozdz. 4.10 AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja*	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

* [redacted]

Wyniki AWB wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami w każdej analizowanej perspektywie. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (z RSS odpowiednio [redacted] i [redacted]).

Ponadto, wnioskodawca w swoich analizach przedstawił wyniki dla kosztów z pominięciem alloHSCT, jednakże z uwagi na fakt, iż leczenie produktem Besponsa powinno umożliwić pacjentowi przeszczep alloHSCT odstąpiono od prezentacji tych wyników w AWA. (szczegóły rozdz. 10 AE wnioskodawcy).

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego (bez RSS)		Perspektywa płatnika publicznego (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe* [mln PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego (bez RSS)		Perspektywa płatnika publicznego (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe* [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe* [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				

* koszty podania CTH, koszty hospitalizacji i monitorowania, koszty związane z działaniami niepożądanymi, koszty dalszego leczenia (w tym koszty leków, hospitalizacji i monitorowania), koszty związane z HSCT, koszty leczenia paliatywnego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	?	Udział w rynku wnioskowanej technologii przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Besponsa nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją InO nie pokrywa zapotrzebowania wskazanego we analizach wnioskodawcy (szczegółowe dane załącznik 8 do AWA)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Kategoria odpłatności w analizie wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Besponsa [REDACTED]

Według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych InO [REDACTED] (przy czym w ramach analizy wariantów skrajnych testowano [REDACTED] pacjentów), co jest liczbą zbliżoną do populacji wskazanej przez ekspertów (ok. 50-60 pacjentów).

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Ponadto, udział w rynku wnioskowanej technologii przyjęto na podstawie danych od wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż w oszacowaniach analizy podstawowej przyjęto, że [REDACTED]

[REDACTED], co jest założeniem arbitralnym.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości i analizy scenariuszy skrajnych. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT, natomiast dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- [REDACTED]

[Redacted text]

- „W niniejszej analizie koszty oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu rrALL, wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność inotuzumabu ozogamycyny we wnioskowanym wskazaniu (AE Besponsa 2018). Modelowanie pozwoliło precyzyjnie rozłożyć koszty w czasie: np. w modelu koszt inotuzumabu ozogamycyny naliczany jest w sześciu pierwszych miesiącach leczenia, zgodnie ze strukturą liczby podanych cykli w badaniu INO-VATE, a nie jako koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego przemnożony przez średnią całkowitą liczbę cykli leczenia; takie przemnożenie byłoby zbyt dużym uproszczeniem i zawyżałoby koszty generowane w skali roku (np. pacjentom rozpoczynającym leczenie w grudniu zostałyby naliczone całkowity koszt leczenia, podczas gdy koszt ten jest generowany w ciągu nawet 6 miesięcy leczenia). Modelowanie przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej uwzględnia również koszty dalszego leczenia oraz koszty związane z przeszczepieniem alloHSCT; koszty te zostały oszacowane w analizie ekonomicznej (AE Besponsa 2018) i cechują się pewnym zakresem zmienności (oraz uproszczeniami w sposobie naliczania – koszty alloHSCT naliczono w stałym punkcie czasowym u wszystkich chorych), jednak ograniczenia te nie powinny wpływać znacząco na wyniki niniejszej analizy.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji. Scenariusz minimalny zakłada populację docelową o liczebności [Redacted] pacjentów, natomiast scenariusz maksymalny o liczebności [Redacted] pacjentów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ

Wariant	Rok	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		z uwzględnieniem RSS		bez uwzględnienia RSS	
		Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Besponsa	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Besponsa
Analiza podstawowa	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant maksymalny	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant minimalny	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W wariancie maksymalnym (przy założeniu populacji o liczebności [redacted] pacjentów) wzrost wydatków płatnika wyniesie odpowiednio:

- ✓ w pierwszym roku refundacji:
 - uwzględniając RSS - [redacted]
 - bez RSS - [redacted]
- ✓ w drugim roku refundacji:
 - uwzględniając RSS - [redacted]
 - bez RSS - [redacted]

W wariancie minimalnym (przy założeniu populacji o liczebności [redacted] pacjentów) wzrost wydatków płatnika wyniesie odpowiednio:

- ✓ w pierwszym roku refundacji:
 - uwzględniając RSS – [redacted]
 - bez RSS – [redacted]
- ✓ w drugim roku refundacji:
 - uwzględniając RSS – [redacted]
 - bez RSS – [redacted]

W obu wariantach skrajnych wydatki płatnika [redacted]. Natomiast w drugim roku refundacji wydatki płatnika [redacted].

Analiza wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przedstawiono również analizę wrażliwości, dotyczącą założeń oraz kalkulacji kosztów przedstawionych w ramach analizy podstawowej wpływu na budżet. W analizie tej testowano: wzrost/spadek ceny leku Besponsa; minimalną/maksymalną powierzchnię ciała pacjentów; minimalny/maksymalny koszt alloHSCT; schematy CTH – jak w INO-VATE; liczbę cykli FLAM: 2; alternatywny sposób rozliczenia hospitalizacji związanej z CTH; zużytą liczbę fiolek InO (zgodnie z INO-VATE); zużytą liczbę fiolek z uwzględnieniem strat leku; minimalny/maksymalny odsetek HSCT – INO; rozpoczęcie leczenia w pierwszym miesiącu roku; założenie rosnącego trendu wzrostu populacji docelowej oraz scenariusz z założeniem refundacji Blinkyto w programie lekowym.

We wszystkich analizowanych wariantach nastąpił wzrost wydatków płatnika (szczegóły rozdz. 10.4 AWB wnioskodawcy).

[redacted]

Wyniki AW dla ww. wariantu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Rok	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		z uwzględnieniem RSS		bez uwzględnienia RSS	
		Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Besponsa	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Besponsa
Analiza podstawowa	I				
	II				
Wariant 16 – refundacja Blincyto w programie lekowym*	I				
	II				

W powyższym wariantcie koszty inkrementalne płatnika publicznego wyniosą odpowiednio:

✓ w pierwszym roku refundacji:

- uwzględniając RSS –
- bez RSS –

✓ w drugim roku refundacji:

- uwzględniając RSS –
- bez RSS –

W porównaniu do analizy podstawowej, gdzie wnioskodawca przyjął, że Besponsa koszty związane z wnioskowaną technologią dla płatnika

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdym rozpatrywanym przypadku i bez względu na zastosowanie RSS.

W 2016 roku Agencja oceniała lek Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia. Wnioskodawca w analizie podstawowej oszacował populację docelową na [REDACTED]

Koszt pierwszego roku terapii blinatumabem w analizie podstawowej wyniósł [REDACTED]

Ponadto, lek Blincyto (blinatumomab) od 1 lipca 2019 r. jest refundowany w programie lekowym B65. „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10 C91.0). Leczenie blinatumomabem dot. ALL z komórek prekursorowych limfocytów B, u dorosłych bez chromosomu Filadelfia.

Zgodnie z aktualnym Obwieszeniem MZ, urzędowa cena zbytu produktu Blincyto wynosi 10 788,70 zł a cena hurtowa brutto wynosi 11 328,14 zł.

Natomiast w niniejszej analizie wnioskodawca oszacował populację docelową na [REDACTED] Powyższego oszacowania dokonano na podstawie polskich i zagranicznych dane epidemiologicznych (w szczególności danych z ogólnopolskiego rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów), informacji odnalezionych we wcześniejszych analizach ekonomicznych w tym wskazaniu, ocenianych przez AOTMiT oraz wyników badań klinicznych dotyczących leczenia ALL u dorosłych (szczegóły rozdz. 6.1. AWA).

Koszt pierwszego roku terapii inotuzumabem ozogamycyny wyniósł [REDACTED]

Ponadto, należy mieć na uwadze, że rzeczywisty koszt dla płatnika będzie wyższy, gdyż powinno się uwzględnić koszty preparatu Blincyto, które poniesie płatnik w przypadku refundacji obu tych produktów.

Mimo [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Besponsa we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej [REDACTED]

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [zł]	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

❖ Uwagi ekspertów klinicznych

Dr. hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. śląskie) choć w pytaniu o uwagi do wnioskowanego programu lekowego zadeklarowała brak uwag, [REDACTED]

❖ Porównanie zapisów projektu programu lekowego z zapisami ChPL

Tabela 53. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[REDACTED]	Produkt leczniczy Besponsa jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. Wskazano, że w przypadku dorosłych pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inh bitorem kinazy tyrozynowej.	[REDACTED]
[REDACTED]	Wskazano, że ze względu na ryzyko czynnej choroby wenookluzyjnej wątroby / zespołu niewydolności zatokowej wątroby u pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia inotuzumabem ozogamycyny, u których po 2 cyklach nie osiągnięto remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego.	[REDACTED]
[REDACTED]	W ChPL Besponsa wskazano, że przeciwwskazaniami do leczenia są: <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL, potwierdzona ostra lub czynna choroba wenookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby, 	[REDACTED]

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka czynna choroba wątroby (np. marskość wątroby, guzkowy przerost regeneracyjny, aktywne zapalenie wątroby). <p>Dodatkowo w zapisach ChPL Besponsa można znaleźć informacje, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Besponsa, kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Besponsa i co najmniej przez 8 miesięcy po podaniu ostatniej dawki. Mężczyźni, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Besponsa i co najmniej 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki. 	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>W zapisach ChPL Besponsa można znaleźć informację, że, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia produktem Besponsa należy przeprowadzić dokładne badania (np. badanie usg, badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby), w celu wykluczenia ciężkiej czynnej choroby wątroby, u wszystkich pacjentów przed podaniem oraz po podaniu każdej dawki produktu leczniczego Besponsa należy monitorować wyniki, m.in. fosfatazy alkaicznej, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Besponsa pacjentom z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z predyspozycją do wydłużenia odstępu QT, którzy przyjmują produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT oraz pacjentom z zaburzeniami elektrolitowymi. U osób tych należy wykonać ekg oraz badanie elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjentów należy monitorować w kierunku zwiększonej aktywności amylazy i lipazy oraz badać w kierunku choroby wątroby i dróg żółciowych. 	<p>W zapisach programu lekowego nie uwzględniono wszystkich badań zalecanych w zapisach ChPL Besponsa. W kolumnie 2 niniejszej tabeli zostały one wyszczególnione.</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B u dorosłych oporna na leczenie lub nawrotowa, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Wielka Brytania: Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Wielka Brytania: Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.07.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *inotuzumab ozogamicin* oraz Besponsa. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano lek Besponsa we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego. Dwie rekomendacje były pozytywne, 2 rekomendacje były warunkowo pozytywne, jedna była negatywna (warunkowo?) oraz w jednym dokumencie wskazano, że odstąpiono od oceny w związku z tym że lek jest oceniany w innej Agencji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na: lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, umiarkowany, ale akceptowalny profil toksyczności, bez wpływu na wyniki w zakresie odczuwanej jakości życia; brak dobrej jakości porównania bezpośredniego lub pośredniego z blinatumabem; większy odsetek pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do grupy terapii standardowej miał przeszczepienie komórek macierzystych. W rekomendacji negatywnej (warunkowo?) opisano, że nie wykazano większej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej, ponowna ocena wniosku nastąpi w przeciągu 2 lat oraz, że wydanie pozytywnej decyzji uzależniono m.in. od dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wyników z rejestru chorych. W przypadku 2 rekomendacji pozytywnych warunkowych, warunkiem były: poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz rozpoczęcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny w populacji, w której chce się przeprowadzić przeszczepienie komórek macierzystych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018 2 (Kanada)	Oporna na leczenie lub nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B	Rekomendacja: pozytywna warunkowa. Warunkiem jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Uzasadnienie: CADTH uważa za satysfakcjonujące wyniki uzyskane w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej: uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, umiarkowany, ale akceptowalny profil toksyczności, bez wpływu na wyniki w zakresie odczuwanej jakości życia. Nie mniej jednak CADTH wskazuje również na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy inotuzumabem ozogamycyny, a terapią standardową w zakresie przeżycia całkowitego. Wskazano również na brak porównania wysokiej jakości, bezpośredniego lub pośredniego, dla inotuzumabu ozogamycyny z blinatumabem. Według CADTH zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny może być opcją na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. Wskazano, że aby inotuzumab ozogamycyny był kosztowo efektywny w porównaniu do terapii standardowej konieczne jest obniżenie jego ceny. CADTH wskazuje również, że ze względu na brak dobrej jakości danych z porównania bezpośredniego lub pośredniego inotuzumabu ozogamycyny z blinatumabem, oszacowania efektywności kosztowej inotuzumabu w tym przypadku obciążone są niepewnością.
HAS 2018 (Francja)	Leczenie dorosłych z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, obecnością antygenu	Rekomendacja: negatywna (warunkowa?) Uzasadnienie: w rekomendacji wskazano, że nie wykazano większej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej. Wskazano, że ponowna ocena wniosku nastąpi w przeciągu 2 lat. Dodatkowo, wydanie pozytywnej opinii uzależniono m.in. od dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wyników z rejestru chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	CD22. Pacjenci z obecnością chromosomu Filadelfia: niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej.	
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Oporna na leczenie lub nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych B	<p>Rekomendacja: pozytywna.</p> <p>Uzasadnienie: wskazano, że NICE rekomenduje zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, z obecnością antygenu CD22. Pacjenci z obecnością chromosomu Filadelfia powinni przejść wcześniej terapię co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej. Wskazano, że refundowanie leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) będzie funkcjonowała jedynie wtedy, kiedy lek będzie dostarczony na proponowanych warunkach cenowych.</p> <p>Wskazano, że co prawda dowody z badania klinicznego nie wskazują na korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii standardowej, nie mniej jednak większy odsetek pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do grupy terapii standardowej miał przeszczepienie komórek macierzystych.</p>
PBAC 2018 (Australia)	Oporna na leczenie lub nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B, z obecnością antygenu CD22 i bez obecności chromosomu Filadelfia	<p>Rekomendacja: pozytywna.</p> <p>Uzasadnienie: wnioskowana populacja obejmowała pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia – wybranym komparatorem był blinatumomab. Wskazano, że sekwencyjne stosowanie inotuzumabu ozogamycyny i blinatumomabu (w obydwu kolejnościach) może być odpowiednie dla u niektórych pacjentów, przez wzgląd na różne mechanizmy działania oraz konieczność alternatywnego leczenia dla pacjentów, którzy nie mogą mieć przeszczepienia komórek macierzystych lub doświadczyli nawrotu po przeszczepie. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że inotuzumab ozogamycyny jest nie gorszy niż blinatumomab oraz że leki te mają odmienne profile bezpieczeństwa.</p> <p>Wskazano, że decyzję refundacyjną wydano na podstawie porównania inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem za pomocą analizy minimalizacji kosztów.</p>
SMC 2018 (Szkocja)	Besponsa w monoterapii: dorośli pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (z obecnością antygenu CD22).	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa. Warunkiem rozpoczęcia leczenia inotuzumabem ozogamycyny jest konieczność chęci przeprowadzenia przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Uzasadnienie: randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone bez zaślepienia, wskazuje poprawę w zakresie punktów końcowych, takich jak remisja i przeżycie całkowite, w grupie pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny, w porównaniu do pacjentów z grupy leczenia standardowego.</p>
AWMSG 2017 (Walia)	Pacjenci z obecnością chromosomu Filadelfia: niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej.	<p>Rekomendacja: brak.</p> <p>Uzasadnienie: Wskazano, że produkt leczniczy Besponsa w opisanym wskazaniu został wyłączony z procedowania przez AWMSG w związku z oceną prowadzoną przez NICE.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2019 r., znak PLR.4600.4047.2018.16.AP (data wpływu do AOTMiT 16.05.2019 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. z 2019 r. poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 5907636977193,

W ramach programu lekowego

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.06.2019 r., znak OT.4331.26.2019.TG.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.07.2019 r. pismem znak 1157/15/07/2019/WG/H&V z dnia 15.07.2019 r.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (kod według klasyfikacji ICD-10: C91.0) jest nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Besponsa we wnioskowanym wskazaniu wskazał chemioterapię standardową. W AKL przedstawił również porównanie z komparatorem dodatkowym – blinatumomabem, który na dzień złożenia wniosku refundacyjnego nie był objęty finansowaniem ze środków publicznych (sytuacja ta uległa zmianie wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. obowiązującym od 1 lipca 2019 r., kiedy to blinatumomab został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatorów można uznać za zasadny. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne (w AE i AWB wnioskodawcy nie uwzględniono blinatumomabu, który w AKL został przedstawiony jako komparator dodatkowy).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników badania INO-VATE (porównanie inotuzumabu ozogamycyny – InO z chemioterapią standardową – SOC), wyników badań *Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017* (badania jednoramiennie – wyniki dla inotuzumabu ozogamycyny) oraz wyników porównania pośredniego badań INO-VATE i TOWER (porównanie inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem - Blin).

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawienia wyników płynących z badań jednoramiennych. W przypadku analiz w podgrupach przedstawiono jedynie wyniki dla pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą / drugą terapią ratunkową oraz wyniki w podziale na pacjentów z obecnością / bez obecności chromosomu Filadelfia.

W badaniu INO-VATE pacjenci byli rekrutowani od dnia 27.08.2012 roku. Data odcięcia dla danych wynosiła:

- w publikacji *Kantarjian 2016*: 02.10.2014 r.,

- w publikacjach *Kantarjian 2018*, *Kantarjian 2017*, *Jabbour 2018* oraz w abstrakcie konferencyjnym *Advani 2016*: 08.03.2016 r.,
- w abstraktach konferencyjnych *Stock 2018* i *Kantarjian 2017c*: 05.01.2017 r.

W badaniu TOWER pacjenci byli rekrutowani od 01.2014 roku. Datą odcięcia dla danych w publikacji *Kantarjian 2017a* był 04.01.2016 r.

❖ Inotuzumab ozogamycyny vs chemioterapia standardowa

Odsetek chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi)

Odsetek chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi) – analiza w podgrupach

W obydwu rozpatrywanych populacjach w badaniu INO-VATE pacjenci przyjmujący inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową (zarówno jako pierwszą, jak i drugą terapię ratunkową) mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno remisji całkowitej, jak i remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego.

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej

W badaniu INO-VATE przedstawiono m.in. informacje odnośnie odsetka chorych z remisją całkowitą / remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego bez minimalnej choroby resztkowej, czyli pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu $<0,01\%$. Zarówno wśród chorych z całkowitą remisją choroby, jak również u chorych z całkowitą remisją przy niepełnym przywróceniu czynności układu krwiotwórczego obserwowano większy odsetek chorych bez minimalnej choroby resztkowej wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową. Różnice te były istotne statystycznie – w każdym rozpatrywanym przypadku pacjenci przyjmujący inotuzumab ozogamycyny mieli większe prawdopodobieństwo wystąpienia rozpatrywanego punktu końcowego, w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – analiza w podgrupach

Istotną statystycznie różnicę świadczącą o większym prawdopodobieństwie wystąpienia remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym powrotem czynności układu krwiotwórczego w grupie pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących terapię standardową odnotowano w przypadku pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą terapią ratunkową.

Czas trwania remisji choroby

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że wśród chorych uzyskujących całkowitą remisję choroby lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, czas trwania remisji był dłuższy u pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową. Różnice te były istotne statystycznie, a ryzyko nawrotu choroby było o około 45% mniejsze wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny.

Czas trwania remisji choroby – analiza w podgrupach

Pacjenci przyjmujących inotuzumab ozogamycyny, zarówno w podgrupie pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą linią leczenia ratunkowego, jak i drugą, mieli dłuższą medianę czasu trwania remisji choroby w porównaniu do osób przyjmujących terapię standardową. W abstrakcie nie przedstawiono porównania pomiędzy porównywanymi terapiami, a związek pierwszej lub drugiej linii leczenia ratunkowego z czasem trwania remisji.

Przeżycie całkowite

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa wśród chorych przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową (różnica nie była istotna statystycznie przy dacie odcięcia dla danych: 02.10.2014 r., natomiast była istotna statystycznie przy dacie odcięcia dla danych: 05.01.2017 r.), a prawdopodobieństwo zgonu było podobne w obu grupach. Wskazano, że odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły: 23% w grupie stosującej inotuzumab ozogamycyny oraz 10% w grupie pacjentów stosujących terapię standardową.

Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa wśród chorych przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, zarówno w grupie pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą, jak i drugą terapią ratunkową. Istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo zgonu w grupie inotuzumabu ozogamycyny, w porównaniu do terapii standardowej odnotowano w przypadku pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszą terapią ratunkową.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była dłuższa wśród pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową i było istotne statystycznie (dla obu dat odcięcia danych, dla których odnaleziono informacje). Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło w grupie inotuzumabu ozogamycyny 18%, a w grupie terapii standardowej 5%. Dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby dało się ocenić tylko w grupie inotuzumabu ozogamycyny i wyniosło ono 13%.

Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była dłuższa wśród pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, zarówno w grupie pacjentów, dla których leczenie zastosowane w badaniu było pierwszym, jak i drugim leczeniem ratunkowym. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze wśród pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową i było istotne statystycznie w obydwu analizowanych podgrupach.

W przypadku danych dla podgrupy pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia, podano jedynie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby – wyższa mediana została osiągnięta w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej.

Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

Wyniki badania INO-VATE wskazują, że ogółem przeszczepienie komórek macierzystych było możliwe u większego odsetka pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową, co wskazywało na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepienia komórek macierzystych po zakończeniu prowadzonej terapii inotuzumabem ozogamycyny.

W dłuższych okresach obserwacji również odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny odnoszące się do prawdopodobieństwa przeszczepienia komórek macierzystych po terapii.

❖ Inotuzumab ozogamycyny – wyniki z badań jednoramiennych

Wyniki dotyczące skuteczności z prospektywnych badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017*) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronach 140-146.

❖ Inotuzumab ozogamycyny vs blinatumomab – porównanie pośrednie

Przeżycie całkowite

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego w analizowanych podgrupach takich jak: pierwsza oraz druga linia leczenia ratunkowego.

Remisja całkowita

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów z remisją całkowitą, jak i remisją całkowitą lub remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego.

Remisja całkowita – analiza w podgrupach

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) wskazała na istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego u pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab w przypadku pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia, w pierwszej oraz pierwszej i drugiej (łącznie) linii leczenia ratunkowego w populacji RAP z badania INO-VATE oraz w pierwszej linii leczenia ratunkowego w populacji ITT z badania INO-VATE.

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej.

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – analiza w podgrupach

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie remisji całkowitej / remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, w podgrupie pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia.

Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepienia komórek macierzystych wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników badania INO-VATE (porównanie inotuzumabu ozogamycyny z chemioterapią standardową), wyników badań *Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017* (badania jednoramienne – wyniki dla inotuzumabu ozogamycyny) oraz wyników porównania pośredniego badań INO-VATE i TOWER (porównanie inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem).

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia wyników płynących z badań jednoramiennych.

W badaniu INO-VATE pacjenci byli rekrutowani od dnia 27.08.2012 roku. Data odcięcia dla danych wynosiła:

- ✓ w publikacji *Kantarjian 2016*: 02.10.2014 r.,
- ✓ w abstrakcie konferencyjnym *Su 2017*: nie wskazano,
- ✓ w abstrakcie konferencyjnym *Cassaday 2018*: 04.01.2017 r..

W badaniu TOWER pacjenci byli rekrutowani od 01.2014 roku. Datą odcięcia dla danych w publikacji *Kantarjian 2017a* był 04.01.2016 r.

- ❖ Inotuzumab ozogamycyny vs chemioterapia standardowa (terapia standardowa)

Zdarzenia niepożądane ogółem

Różnice pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Różnice pomiędzy ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową nie osiągnęły istotności statystycznej.

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 91-92.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano dla: choroby zarostowej.

Nie odnotowano poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o istotnie statystycznie mniejszym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 92-93.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: choroby zrostowej żył wątrobowych.

Nie odnotowano poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym o istotnie statystycznie mniejszym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

Zgony

Różnice pomiędzy ryzykiem zgonu wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową nie osiągnęły istotności statystycznej.

Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 98-100.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: neutropenii.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: trombocytopenii, niedokrwistości, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, biegunki, wymiotów oraz wysypki.

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym

W niniejszej AWA przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 100-103.

Nie odnotowano poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym o istotnie statystycznie większym ryzyku wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym odnotowano dla: trombocytopenii, niedokrwistości, gorączki neutropenicznej oraz leukopenii.

❖ Inotuzumab ozogamycyny – wyniki z badań jednoramiennych

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z prospektywnych badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017*) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronach 146-151.

❖ Inotuzumab ozogamycyny vs blinatumomab – porównanie pośrednie

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub większym (dla daty odcięcia: 02.10.2014 r. w badaniu INO-VATE) oraz w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych

prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (dla daty odcięcia: 04.01.2017 r. w badaniu INO-VATE).

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Analiza porównawcza inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem (za pośrednictwem komparatora jakim jest terapia standardowa) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie większości najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w obu porównywanych grupach.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab istnieje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia neutropenii.

W grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do pacjentów przyjmujących blinatumomab istnieje istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa) w miejsce leczenia standardowego (FLAM) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR dla ww. porównania wyniosły w zależności od wariantu:

[REDACTED]

Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] w wariancie z uwzględnieniem kosztów alloHSCT oraz [REDACTED] w wariancie bez uwzględnienia kosztów alloHSCT. Oszacowane wartości progowe są **niższe** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z uwzględnieniem w analizie klinicznej badania RCT INO-VATE, w którym wykazano wyższą skuteczność produktu Besponsa względem refundowanej w Polsce chemioterapii z wyboru lekarza w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego (inotuzumab ozogamycyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia. Założono, że Besponsa będzie finansowana w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ i MZ; analiza PPP) i z uwagi na znikomy udział wydatków pacjentów w całkowitym koszcie leczenia ALL, wyniki analizy uogólniono na łączną perspektywę płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców (perspektywa PPP+P), traktując obie perspektywy jako tożsame. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki AWB wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami w każdej analizowanej perspektywie. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą: [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku (z RSS odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]).

Ponadto, wnioskodawca w swoich analizach przedstawił wyniki dla kosztów z pominięciem alloHSCT, jednakże z uwagi na fakt, iż leczenie produktem Besponsa powinno umożliwić pacjentowi przeszczep alloHSCT odstąpiono od prezentacji tych wyników w AWA. (szczegóły rozdz. 10 AE wnioskodawcy).

⁶ 139 953 zł

Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji. Scenariusz minimalny zakłada populację docelową o liczebności [redacted] pacjentów, natomiast scenariusz maksymalny o liczebności [redacted] pacjentów.

W wariacie maksymalnym (przy założeniu populacji o liczebności [redacted] pacjentów) wzrost wydatków płatnika wyniesie odpowiednio:

- ✓ w pierwszym roku refundacji:
 - uwzględniając RSS - [redacted]
 - bez RSS - [redacted]
- ✓ w drugim roku refundacji:
 - uwzględniając RSS - [redacted]
 - bez RSS - [redacted]

W wariacie minimalnym (przy założeniu populacji o liczebności [redacted] pacjentów) wzrost wydatków płatnika wyniesie odpowiednio:

- ✓ w pierwszym roku refundacji:
 - uwzględniając RSS – [redacted]
 - bez RSS – [redacted]
- ✓ w drugim roku refundacji:
 - uwzględniając RSS – [redacted]
 - bez RSS – [redacted]

W obu wariantach skrajnych wydatki płatnika [redacted]. Natomiast w drugim roku refundacji wydatki płatnika [redacted].

Analiza wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przedstawiono również analizę wrażliwości, dotyczącą założeń oraz kalkulacji kosztów przedstawionych w ramach analizy podstawowej wpływu na budżet. W analizie tej testowano: wzrost/spadek ceny leku Besponsa; minimalną/maksymalną powierzchnię ciała pacjentów; minimalny/maksymalny koszt alloHSCT; schematy CTH – jak w INO-VATE; liczbę cykli FLAM: 2; alternatywny sposób rozliczenia hospitalizacji związanej z CTH; zużytą liczbę fiolek InO (zgodnie z INO-VATE); zużytą liczbę fiolek z uwzględnieniem strat leku; minimalny/maksymalny odsetek HSCT – INO; rozpoczęcie leczenia w pierwszym miesiącu roku; założenie rosnącego trendu wzrostu populacji docelowej oraz scenariusz z założeniem refundacji Blincyto w programie lekowym.

We wszystkich analizowanych wariantach nastąpił wzrost wydatków płatnika (szczegóły rozdz. 10.4 AWB wnioskodawcy).

[redacted]

W powyższym wariacie koszty inkrementalne płatnika publicznego wyniosą odpowiednio:

- ✓ w pierwszym roku refundacji:
 - uwzględniając RSS – [redacted]

- bez RSS – [REDACTED]
- ✓ w drugim roku refundacji:
 - uwzględniając RSS – [REDACTED]
 - bez RSS – [REDACTED]

W porównaniu do analizy podstawowej, gdzie wnioskodawca przyjął, że Besponsa [REDACTED] koszty związane z wnioskowaną technologią dla płatnika [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dr. hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. śląskie) choć w pytaniu o uwagi do wnioskowanego programu lekowego zadeklarowała brak uwag, [REDACTED]

Porównanie zapisów projektu programu lekowego z zapisami ChPL

W zapisach programu lekowego nie uwzględniono wszystkich badań zalecanych w zapisach ChPL Besponsa.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano lek Besponsa we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego. Dwie rekomendacje były pozytywne, 2 rekomendacje były warunkowo pozytywne, jedna była negatywna (warunkowo?) oraz w jednym dokumencie wskazano, że odstąpiono od oceny w związku z tym że lek jest oceniany w innej Agencji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na: lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, umiarkowany, ale akceptowalny profil toksyczności, bez wpływu na wyniki w zakresie odczuwanej jakości życia; brak dobrej jakości porównania bezpośredniego lub pośredniego z blinatumomabem; większy odsetek pacjentów w grupie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do grupy terapii standardowej miał przeszczepienie komórek macierzystych. W rekomendacji negatywnej (warunkowo?) opisano, że nie wykazano większej skuteczności inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do terapii standardowej, ponowna ocena wniosku nastąpi w przeciągu 2 lat oraz, że wydanie pozytywnej decyzji uzależniono m.in. od dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wyników z rejestru chorych. W przypadku 2 rekomendacji pozytywnych warunkowych, warunkiem były: poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz rozpoczęcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny w populacji, w której chce się przeprowadzić przeszczepienie komórek macierzystych.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

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. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia. Analitycy Agencji zidentyfikowali 2 abstrakty konferencyjne zawierające wyniki uzupełniające z badania INO-VATE (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie zidentyfikowano niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne		
Al-Salama 2018	Al-Salama Z.T., Inotuzumab Ozogamicin: A Review in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. <i>Target Oncol</i> 2018; 13(4):525-532.	
DeAngelo 2017	DeAngelo D.J. et al., Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. <i>Blood Adv</i> 2017 ; 1 :1167 -1180	
Horvat 2018	Horvat T.Z. et al., The ABCs of Immunotherapy for Adult Patients With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Ann Pharma-cother</i> 2018 ; 52 :268 -276	
INO-VATE	Advani 2016	Advani, A. S. et al., Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care for Re-lapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Phase 3 Randomized INO-VATE Trial: Outcomes By Salvage Treatment Phase. <i>Blood</i> , 128(22), 5188.
	Advani 2017	Advani A.S. et al., Inotuzumab ozogamicin (InO) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy by MLL status [abstract no. 2557]. <i>Blood</i> . 2017;130(Suppl 1).
	Advani 2018	Advani A.S. et al., Inotuzumab ozogamicin (InO) treatment in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis from INO-VATE by bone marrow blast percentage (BMB%). <i>JCO</i> . 2018;36(15 suppl):7028-7028. doi:10.1200/JCO.2018.36.15 suppl.7028.
	Ali 2018	Ali S. et al., Long-Term Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Inotuzumab Ozogamicin: Results from the Phase 3 INOVATE Study; <i>British Journal of Haematology</i> , 181, (Suppl. 1), 5–211: 38
	Cassada y 2018	Cassaday R.D. et al., Extensive safety profile of inotuzumab ozogamicin (InO) in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients enrolled in the phase 3 INO-VATE trial. <i>JCO</i> . 2018;36(15_suppl):7029-7029. doi:10.1200/JCO.2018.36.15 suppl.7029.
	Jabbour 2018	Jabbour E.J. et al., Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INO-VATE. <i>Cancer</i> 2018 ; 124 :1722 -1732
	Jabbour 2018a	Jabbour E. et al., Impact of minimal residual disease (MRD) status in clinical outcomes of patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 INO-VATE trial. <i>JCO</i> . 2018;36(15 suppl):7013-7013. doi:10.1200/JCO.2018.36.15 suppl.7013.
	Jabbour 2017	Jabbour E. et al., Prognostic implications of pretreatment cytogenetics in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin [abstract no. P519]. <i>Haematologica</i> . 2017;102(Suppl 2):198.
	Kantarjian 2016	Kantarjian H.M. et al., Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2016; 375(8):740-753
	Kantarjian 2017	Kantarjian H.M. et al., Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. <i>Lancet Haematol</i> 2017; 4(8):e387-e398
	Kantarjian 2017b	Kantarjian H.M. et al., Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy and safety by baseline CD22 expression level [abstract no. 1272]. <i>Blood</i> . 2017;130(Suppl 1).
	Kantarjian 2017c	Kantarjian H.M. et al., Inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SC) in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term results of the phase 3 INO-VATE study [abstract no. 2574]. <i>Blood</i> . 2017;130(Suppl 1).
	Kantarjian 2018	Kantarjian H.M. et al., Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 2018; 124 :2151 -2160
	Kantarjian 2019	Kantarjian H.M. et al., Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Report and Long-Term Survival Follow-Up From the Randomized, Phase 3 INO-VATE Study, DOI: 10.1002/cncr.32116,
	Kebriaei 2018	Kebriaei P. et al., Exploration of Potential Relationships between CD22 and Selected Safety Outcomes in the Inotuzumab Ozogamicin Phase 3 INO-VATE Study, <i>Blood</i> 2018 132:4031; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110552
	McDonald 2018	McDonald G.B. et al., Liver complications following treatment of hematologic malignancy with anti-cd22-calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin). <i>Hepatology</i> 2018
	Stock 2018	Stock W. et al. Outcomes with inotuzumab ozogamicin (InO) in patients with Philadelphia chromosome–positive (Ph+) relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). <i>JCO</i> . 2018;36(15_suppl):7030-7030. doi:10.1200/JCO.2018.36.15 suppl.7030
Su 2017	Su Y. et al., Hospitalization for patients in the United States (US) and European Union (EU) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SOC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in a global phase 3 trial [abstract no. e18500]. <i>J Clin Oncol</i> . 2017;35(15 Suppl).	
Jabbour 2018b	Jabbour E. et al., Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>JAMA Oncol</i> 2018; 4(10):1413-1420.	
Kantarjian 2013	Jabbour 2015	Jabbour E. et al., Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. <i>Am J Hematol</i> 2015; 90(3):193-19
	Kantarjian 2012	Kantarjian H. et al., Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> 2012; 13(4):403-411
	Kantarjian 2013	Kantarjian H. et al., Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> 2013; 119(15):2728-2736
TOWER	Kantarjian 2017a	Kantarjian H. et al., Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2017; 376(9):836-847
	Topp 2018	Topp M.S. et al., Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. <i>Blood</i> 2018

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHS 2016	Aberta Health Services, Acute Lymphoblastic Leukemia, Effective Date: July, 2016, Clinical Practice Guideline LYHE-005, Version 1
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, Inotuzumab ozogamicin (Besponsa), Reference No. 1775, Appraisal information (http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1775 , data dostępu: 03.07.2019 r.)
CADTH 2018_2	Final recommendation for Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) for Acute Lymphoblastic Lymphoma (ALL) pERC Meeting: April 20, 2018; pERC Reconsideration Meeting: June 21, 2018
ESMO 2016	Hoelzer D., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw025
HAS 2018	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 7 février 2018, Inotuzumab ozogamicine, Besponsa 1 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion
	Haute Autorité de Santé, Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, Février 2018
	Haute Autorité de Santé, Summary of the Transparency Committee opinion, February 2018
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines), Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2019 – May 15, 2019
NICE 2018	Natioan Institute for Health and Care Excellence, Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia, Technology appraisal guidance, Published: 19 September 2018
PALG 2018	Giebel S. i in., Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL7, Gliwice, 03.07.2018 r.
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Public Summary Document – November 2018 PBAC Meeting, Inotuzumab ozogamicine, Powder for IV infusion, 1 mg vial, Besponsa
SMC 2018	Scottish Medicine Consortium, Inotuzumab ozogamicin 1mg powder for concentrate for solution for infusion, Besponsa, SMC No 1328/18, Published 11 June 2018
Pozostałe publikacje	
Aaronson 1993	Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the national cancer institute, 85(5), 365-376.
AE Iclusig	Ponatin b (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Wersja .1.0. Kraków, grudzień 2015.
AOTMIT WT.541.38.2016	Świadczenia gwarantowane obejmujące badanie antygenów zgodności tkankowej przy typowaniu dawców komórek krwiotwórczych albo żywych dawców wątroby lub nerki finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń odrębnie kontraktowanych. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń. 14.04.2017 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/taryfakacja/2017/projekty_taryf/raporty/010/WT.541.38.2016_badanie_antygenow_raport.pdf
Aristides 2015	Aristides, M., Barlev, A., Barber, B., Gijzen, M., & Quinn, C. (2015). Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. Health and quality of life outcomes, 13(1), 1.
AWA Blincyto 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 Nr: OT.4351.32.2016.. Data ukończenia: 17 listopada 2016.
AWA Iclusig 2016	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig (ponatinib) w ramach programu lekowego: "Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD 10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.14.2016.. Data ukończenia: 24 czerwca 2016.
CADTH 2018	Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation. Inotuzumab Ozogamicin. July 6, 2018. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_inotuzumab_ozogamicin_besponsa_all_fdk_pfizer.pdf [Data ostatniego dostępu: 25.09.2018]
ChPL Besponsa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa (data dostępu: 18.06.2019 r.)
Delea 2018	Delea T.E.; Zhang X.; Amdahl J.; Boyko D.; Severin F.; Campioni M.; Cong Z. Cost effectiveness of blinatumomab vs inotuzumab ozogamicin (Inotuzumab) in adult patients with relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with zero or one prior salvage therapy (S0/S1) from a US payer perspective. Value in Health (2018) 21 Supplement 1 (S254).
Fielding 2007	Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ, Luger SM, Marks DI, Franklin IM, McMillan AK, Tallman MS, Rowe JM, Goldstone AH. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109(3):944-950.
Fielding 2014	Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, Lazarus H, Luger SM, Marks DI, McMillan AK, Moorman AV, Patel B, Paietta E, Tallman MS, Goldstone AH. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Feb 6;123(6):843--50.
GUS 2018a	Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 31 XII. Główny Urząd Statystyczny, data publikacji: 24.04.2018. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stan-w-dniu-31-xii-6_23.html (dostęp: 15.07.2019 r.)
INAR 2015	INAR. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio (defbrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/105/AW/105_AW_OT_4351_10_Defitelio_AE_2016.07.08.pdf (dostęp: 15.07.2019 r.)

Joshi 2018	Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Sto k E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018 Aug 23. doi: 10.1007/s40273-018-0704-8. [Epub ahead of print].
Kantarjian 2016a	Patient-reported outcomes from a global phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard of care chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Kantarjian H.M., Su Y., Jabbour E.J., Bhattacharyya H., Yan E., Shapiro M., Cappelleri J.C., Marks D.I. <i>Blood</i> (2016) Volume 128 Issue: 22 Pages: 1599
Kantarjian 2017d	Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, R bera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Mar 2;376(9):836-847.
Komunikat DGL 16/10/2018	Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do lipca 2018 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7228.html (dostęp: 15.07.2019 r.)
Kurosawa 2015	Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, Fujisawa S, Kohno A, Nakaseko C, Saito B, Kondo T, Hino M, Nawa Y, Kato S, Hashimoto A, Fukuda T. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2015), 1–9.
Kurosawa 2016	Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda T. Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2016 Jun;22(6):1125-1132.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkułtecka Dębek M, Sozańska Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>JHPOR</i> 2012, 2, 41 47.
Martin 2010	Martin, P. J., Counts Jr, G. W., Appebaum, F. R., Lee, S. J., Sanders, J. E., Deeg, H. J., ... & Storer, B. E. (2010). Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. <i>Journal of clinical oncology</i> , 28(6), 1011-1016.
NFZ 2017/54/DGL	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 92/2018/DGL	Zarządzenie Nr 92/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NICE 2017	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Single Technology Appraisal Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ID893]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10091/documents/committee-papers-2
Piccaluga 2011	Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, Laterza C, Paolini S, Gazzola A, Sabattini E, Visani G, Pileri SA. Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2011 Feb;52(2):325-7.
Poltransplant 2018	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny. Nr 1 (26). Czerwiec 2018. ISSN 1428-0825
Rabin 2001	Rabin, R., & Charro, F. D. (2001). EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. <i>Annals of medicine</i> , 33(5), 337-343.
Seferyńska 2014	Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004 2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). <i>Hematologia</i> 2014, tom 5, nr 2, 162 172.
Slovacek 2007	Slovacek L, Slovackova B, Jebavy L, Macingova Z. Psychosocial, health and demographic characteristics of quality of life among patients with acute myeloid leukemia and malignant lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Sao Paulo Med J</i> . 2007 Nov 1;125(6):359-61.
Statystyka JGP	NFZ. Statystyka JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (dostęp: 15.07.2019 r.)
Szczekliak 2017	Hołowiecki J., Białaczki ostre, Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne. W: Gajewski P., red. prowadzący Interna Szczeklika 2017. Kraków: Medycyna praktyczna; 2017: 1752-1758
Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Zarządzenie Nr 75/2018/DGL	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
Zarządzenie Nr 92/2018/DGL	Zarządzenie Nr 92/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Strony internetowe	
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa (data dostępu: 18.06.2019 r.)	
https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (data dostępu: 18.06.2019 r.)	

15. Załączniki

- Załącznik 1.** [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018
- Załącznik 2.** [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018
- Załącznik 3.** [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018
- Załącznik 4.** [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018
- Załącznik 5.** [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna, Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2018,
- Załącznik 6.** Uzupełnienie do raportu HTA (część 1 oraz część 2)
- Załącznik 7.** Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (opcjonalnie, w przypadku gdy tabela w rozdziale Refundowane technologie medyczne jest zbyt duża)

Tabela 57. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanych wskazaniach (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym,							
Refundacja we wskazaniach: Ostra białaczka limfoblastyczna*							
1003.0, Bleomycynum							
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
1005.0, Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym,							
Refundacja we wskazaniach: Ostra białaczka limfoblastyczna*							
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
1099.0, Chlorambucilum							
Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990345618	241,48	253,55	253,55	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
1009.0, Cladribinum							
Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	493,34	518,01	518,01	bezpłatny	0
1146.0, Crisantaspasum							
Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę	5 fiol.	05060146290302	14580,00	15309,00	15309,00	bezpłatny	0
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
1011.1, Cytarabinum							
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	11,03	11,58	11,58	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0
1012.0, Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
1014.1, Doxorubicinum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym,							
Refundacja we wskazaniach: Ostra białaczka limfoblastyczna*							
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	15,66	16,44	16,44	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64		
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21		
1015.0, Epirubicinum							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403	328,32	344,74	344,74	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	16,42	17,24	17,24	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990796380	32,83	34,47	34,47	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93	bezpłatny	0
1016.0, Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	28,08	29,48	29,48	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym,							
Refundacja we wskazaniach: Ostra białaczka limfoblastyczna*							
1017.2, Fludarabinum p.o.							
Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	05909991183325	1555,20	1632,96	1632,96	bezpłatny	0
1017.1, Fludarabinum inj							
Fludarabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909991226329	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
1022.0, Idarubicinum							
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990236213	739,47	776,44	776,44	bezpłatny	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990236114	396,28	416,09	416,09	bezpłatny	0
1023.0, Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
1064.1, Imatynib -2							
Imatinib Accord, tabletki powlekane, 100 mg	60 szt.	05055565726983	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Imatinib Accord, tabletki powlekane, 400 mg	30 szt.	05055565726990	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Imatinib Aurovitas, tabletki powlekane, 100 mg	60 szt.	05909991353261	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
Imatinib Aurovitas, tabletki powlekane, 400 mg	30 szt.	05909991353353	345,60	362,88	362,88	bezpłatny	0
Imatinib Aurovitas, tabletki powlekane, 400 mg	90 szt.	05909991353384	1034,64	1086,37	1086,37	bezpłatny	0
Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909991053895	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0
Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991053963	1058,40	1111,32	453,60	bezpłatny	0
Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991051181	302,40	317,52	226,80	bezpłatny	0
Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991051259	604,80	635,04	453,60	bezpłatny	0
Telux, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991061098	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
Telux, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991061128	410,40	430,92	430,92	bezpłatny	0
1027.0, Mercaptopurinum							
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	21,06	22,11	22,11	bezpłatny	0
1028.2, Methotrexatum inj							
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	396,90	bezpłatny	0
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
1128.0, Nelarabina							
Atriance, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	6 fiol.a 50 ml	05909990056736	6480,00	6804,00	6804,00	bezpłatny	0
1033.0, Pegaspargasum							
Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	7203,06	7563,21	7563,21	bezpłatny	0
1035.0, Rituximabum							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	2566,24	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	6417,31	bezpłatny	0
1100.0, Tioguaninum							
Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	677,70	711,59	711,59	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym,							
Refundacja we wskazaniach: Ostra białaczka limfoblastyczna*							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Refundowane we wskazaniu C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna							
1188.0, Blinatumomab							
Blinicyto, proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg	1 fiol.prosz. + 1 fiol.roztw.	05909991256371	10788,70	11328,14	11328,14	bezpłatny	0
1059.0, Dazatyn b							
Sprycel, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990671601	14009,68	14710,16	14710,16	bezpłatny	0
Sprycel, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	05909990818655	19613,56	20594,24	20594,24	bezpłatny	0
Sprycel, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909990621323	5603,87	5884,06	5884,06	bezpłatny	0
Sprycel, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909990621354	14009,68	14710,16	14710,16	bezpłatny	0
Sprycel, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990818631	11207,74	11768,13	11768,13	bezpłatny	0
* zawężenia wskazań: imatynib – ostra białaczka limfoblastyczna z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+); nelarabina – ostra białaczka limfatyczna w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych; crisantaspasum – ostra białaczka limfatyczna stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli							
Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania							

Załącznik 8. Oszacowanie wielkości dostaw – obliczenia własne

Tabela 58. Oszacowanie wielkości dostaw produktu leczniczego Besponsa w 1. roku refundacji

Miesiąc	pierwszy	drugi	trzeci	czwarty	piąty	szósty	siódmy	ósmo	dziwiaty	dziesiaty	jedenasty	dwunasty	razem
liczba pacjentów włączona w 1. roku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
liczba nowo włączonych pacjentów w poszczególnych miesiącach	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
liczba leczonych w rozkładzie na m-ce	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
liczba fiolek/cykl	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
opakowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Założenia:													
<ul style="list-style-type: none"> ■ Populacja w 1. i 2. roku ✓ ✓ Dawkowanie zgodne z ChPL Besponsa – 1,8 mg/m² ✓ Liczba fiolek na cykl – ■ ✓ Opakowanie 1 fiołka po 1 mg ✓ Każdy pacjent otrzyma tylko 2 cykle leczenia ✓ Zużycie fiolek per pacjent na cykl – ■ 													

Tabela 59. Oszacowanie wielkości dostaw produktu leczniczego Besponsa w 2. roku refundacji

Miesiąc	pierwszy*	drugi	trzeci	czwarty	piąty	szósty	siódmy	ósmo	dziwiaty	dziesiaty	jedenasty	dwunasty	razem
liczba pacjentów włączona w 2. roku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
liczba nowo włączonych pacjentów w poszczególnych miesiącach	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
liczba leczonych w rozkładzie na m-ce	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
liczba fiolek/cykl	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
opakowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Założenia takie jak w tabeli dot. 1. roku refundacji.													