

Rekomendacja nr 67/2019

z dnia 6 sierpnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny)
w ramach programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem
ozogamycyny 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 (ICD-10 C91.0)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny 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 (ICD-10 C91.0)” **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 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.

Zgodnie z najnowszą publikacją odnoszącą się do tego badania stosowanie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących terapię standardową wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej remisji / całkowitej remisji bez pełnego przywrócenia czynności układu krwiotwórczego (73,8% vs 35,0%). 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 vs 4,2 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji również było statystycznie dłuższe (5,0 miesiąca vs 1,7 miesiąca).

W populacji objętej analizą bezpieczeństwa w grupie przyjmującej inotuzumab ozogamycyny w porównaniu z grupą przyjmującą 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).

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia 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 (ICD-10 C91.0), natomiast aktualnie finansowany jest blinatumumab, który zgodnie z kryteriami włączenia może być zastosowany wśród pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia, w przypadku nieuzyskania remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję / ze wznową hematologiczną. Dodatkowo do programu kwalifikowani są wyłącznie chorzy bez cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Oznacza to, że dla części populacji komparatorem jest również blinatumumab. Celem porównania skuteczności przeprowadzono porównanie pośrednie. Zgodnie z jego wynikami w populacji ogólnej nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: przeżycia całkowitego, remisji całkowitej/remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie 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).

Interpretując powyższe wyniki należy mieć jednak na uwadze, że 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa) w miejsce leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej ustawowego progu opłacalności. Jednakże należy mieć na uwadze, że nie przeprowadzono porównania z dodatkowym komparatorem jakim jest blinatumumab. Nie jest więc znana opłacalność wnioskowanej technologii względem blinatumumabu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia.

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 oraz w jednym dokumencie wskazano, że odstąpiono od

oceny w związku z tym że lek jest oceniany w innej Agencji. Pozytywne rekomendacje poparto w głównej mierze lepszymi wynikami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz większym odsetkiem pacjentów u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych. Natomiast zwracano również uwagę na brak dobrej jakości porównania bezpośredniego lub pośredniego z blinatumomabem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 5907636977193 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzieleńa ryzyka.

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.

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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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 limfatycznastosowania 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), cyklofosamid, cytarabina, dekarbazyna, 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 wznowa 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)).

Od 1 lipca 2019 r., rozpoczęto finansowanie blinatumumabu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”. Zgodnie z kryteriami włączenia może być zastosowany wśród pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia, w przypadku niezyskania remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję / ze wznową hematologiczną. Dodatkowo do programu kwalifikowani są wyłącznie chorzy bez cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej za komparatory można uznać: chemioterapię standardową oraz blinatumomab. Ze względu na fakt iż blinatumomab nie był finansowany na dzień złożenia wniosku, nie został on uwzględniony w ramach oceny ekonomicznej i wpływu na budżet, a w ramach analizy klinicznej został przedstawiony jako kompartator dodatkowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrydem N-acetylo-gamma-kalicheamycyny (CalichDMH).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Besponsa jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygeny 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. tyrosine kinase inhibitor).



Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną wnioskodawca oparł o:

- 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). W badaniu oceniano różny okres obserwacji w zależności od punktu końcowego; ogółem założono analizę przeżycia po uzyskaniu 248 zdarzeń. Do badania włączono 326 pacjentów;
 - 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). 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%. Do badania włączono 405 pacjentów;

Ryzyko błędu systematycznego w ramach randomizowanych badań zostało ocenione wg narzędzia *Cochrane Collaboration* jako:

- Dla badania INO-VATE:
 - Niskie dla domen: procedura randomizacji; utajenie randomizacji; niekompletne dane w ocenie punktów końcowych; selektywna prezentacja wyników; inne czynniki;
 - Nie dające się określić dla domen: zaślepienie chorych i personelu; zaślepienie oceny punktów końcowych;
- Dla badania TOWER:
 - Niskie dla domen: procedura randomizacji; utajenie randomizacji; niekompletne dane w ocenie punktów końcowych; inne czynniki;
 - Nie dające się określić dla domen: zaślepienie chorych i personelu; zaślepienie oceny punktów końcowych; selektywna prezentacja wyników.

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.

Ze względu na obecność randomizowanych badań 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 celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;
- RB – ang. *Relative benefit*, korzyść względna;
- RD – ang. *Risk difference*, różnica ryzyk.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival (OS)*;
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival (PFS)*,
- remisja całkowita - ang. *complete remission (CR)*
- remisja całkowita z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego – ang. *complete remission with incomplete recover (CRi)*

Celem oceny jakości życia posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz 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.
- EQ-5D – kwestionariusz mierzący 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.
- EQ-VAS – skala służąca 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.

W ramach poniżej przedstawionych wyników analizowano populację:

- ITT – ang. *intention-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem;

- RAP – ang. *remission analysis population* – populacja uwzględniająca pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji do populacji ITT.

Skuteczność

Inotuzumab ozogamycyny (InO) vs chemioterapia standardowa (SOC)

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stosowanie InO vs SOC wiązało się ze statystycznie istotnym (podano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR lub CRi:
 - Dla populacji RAP – prawie trzykrotnie – RB=2,75 (95% CI: 2,03; 3,73), a RD=0,52 (95% CI: 0,40; 0,63);
 - Dla populacji ITT – ponad dwukrotnie – RB=2,37 (95% CI: 1,85; 3,04), a RD=0,42 (95% CI: 0,32; 0,52);
 - Dla populacji CSR INO-VATE 2018 – [redacted]
- Ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR dla populacji RAP – RB=2,05 (95% CI: 1,27; 3,32), a RD=0,18 (95% CI: 0,07; 0,30);
- Prawie czterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CRi dla populacji RAP – RB=3,77 (95% CI: 2,17, 6,54), a RD=0,33 (95% CI: 0,22; 0,44);
- Prawie trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR lub CRi z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – RB=2,79 (95% CI: 1,59; 4,90), a RD=0,50 (95% CI: 0,32; 0,68);
- Prawie trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – RB=2,84 (95% CI: 1,45, 5,56), a RD=0,58 (95% CI: 0,35; 0,81);
- Ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CRi z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – RB=3,01 (95% CI: 1,10, 8,25), a RD=0,46 (95% CI: 0,20; 0,73);
- Wydłużeniem o 1,5 miesiąca czasu trwania remisji choroby – mediany wynosiły 4,6 msc. vs 3,1 msc., a HR=0,55 (95% CI: 0,31; 0,96);
- Wydłużeniem o 1,5 miesiąca przeżycia całkowitego – mediany wynosiły 7,7 msc. vs 6,2 msc., a HR=0,751 (95% CI: 0,568; 0,993);
- Wydłużeniem o 3,3 miesiąca przeżycia wolnego od progresji – mediany wynosiły 5,0 msc. vs 1,7 msc., a HR=0,450 (95% CI: 0,366; 0,602);
- Ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem przeszczepień komórek macierzystych po terapii – RB=2,23 (95% CI: 1,66; 3,11), a RD=0,27 (95% CI: 0,17; 0,37);
- Poprawy w zakresie uzyskanych wyników w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla domen:
 - Poprawa o 6,9 pkt w zakresie funkcjonowania fizycznego – MD=6,9 (95% CI: 1,4; 12,3);
 - Poprawa o 11,4 pkt w zakresie pełnienia ról społecznych – MD=11,4 (95% CI: 3,2; 19,5);
 - Poprawa o 8,4 pkt w zakresie funkcjonowania socjalnego – MD=8,4 (95% CI: 0,7; 16,1);
 - Niższy o 8,7 pkt wynik w zakresie utraty apetytu – MD= -8,7 (95% CI: -16,0; -1,4).

Dodatkowo w ramach oceny wskazano iż odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły: 23% w grupie stosującej inotuzumab ozogamycyny oraz 10% w grupie pacjentów stosujących terapię standardową. Natomiast dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby dało się ocenić tylko w grupie inotuzumabu ozogamycyny i wyniosło ono 13%.

Analiza w podgrupach wykazała w odniesieniu do:

- uzyskania CR lub CRi – wynik był istotny statystycznie niezależnie od populacji oraz linii leczenia;
- uzyskania CR lub CRi z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – wynik był istotny statystyczny dla pierwszej linii, natomiast dla drugiej linii leczenia wynik nie był już istotny statystycznie;
- czasu trwania remisji choroby – nie przedstawiono porównania pomiędzy porównywanymi terapiami, a związek pierwszej lub drugiej linii leczenia ratunkowego z czasem trwania remisji.
- przeżycia całkowitego – wynik był istotny statystyczny dla pierwszej linii, natomiast dla drugiej linii leczenia wynik nie był już istotny statystycznie. W przypadku danych dla podgrupy pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia, podano jedynie mediany przeżycia całkowitego – 8,7 msc vs 8,4 msc
- przeżycia wolnego od progresji choroby – wynik był istotny statystycznie niezależnie od linii leczenia. W przypadku danych dla podgrupy pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia, podano jedynie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby – 3,9 msc vs 3,1 msc.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Odsetka przeszczepień komórek macierzystych po terapii u pacjentów u których odnotowano CR lub CRi;
- Uzyskanych wyników w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla domen: funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, ogólna ocena stanu zdrowia, duszność, bezsenność, zaparcia, biegunka, problemy finansowe, zmęczenie, nudności i wymioty, ból;
- Wyników w ramach kwestionariusza EQ-5D oraz EQ-VAS.

Inotuzumab ozogamycyny (InO) vs blinatumumab (Blin)

W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Przeżycia całkowitego
- Remisji całkowitej/remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego;
- Remisji całkowitej z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej

Analiza w podgrupach wykazała:

- W odniesieniu do przeżycia całkowitego – brak istotnych statystycznie różnic niezależnie od linii leczenia;
- W odniesieniu do remisji całkowitej/remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego:
 - InO wykazał się wyższą skutecznością względem Blin:
 - u pacjentów bez chromosomu Ph;
 - w ramach pierwszej linicyzacji (populacja RAP i ITT);
 - w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia (populacja RAP);
 - brak różnic InO vs Blin:
 - w ramach drugiej linii (populacja RAP i ITT);
 - w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia (populacja ITT);
- Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej – brak istotnych statystycznie różnic u pacjentów bez chromosomu Ph

Analiza porównawcza wykazała istotne statystycznie ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepienia komórek macierzystych wśród pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu z pacjentami przyjmującymi blinatumomab – RB=2,22 (95% CI: 1,35; 3,65).

Bezpieczeństwo

Inotuzumab ozogamycyny (InO) vs chemioterapia standardowa (SOC)

Zgodnie z wynikami badania stosowanie InO względem SOC nie wiązało się z różnicami istotnymi statystycznie w zakresie:

- Zdarzeń niepożądanych:
 - Ogółem: bez względu na związek z leczeniem, związane z leczeniem;
 - ≥ 3 stopnia: bez względu na związek z leczeniem, związane z leczeniem;
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem, ≥ 3 stopnia;
- Poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych: gorączka neutropeniczna; posocznica, gorączka, progresja choroby, zapalenie płuc, posocznica neutropeniczna, niewydolność oddechowa, ból brzucha, hiperbilirubinemia, niedociśnienie tętnicze;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym: gorączka neutropeniczna; posocznica; progresja choroby; zapalenie płuc; posocznica neutropeniczna; niewydolność oddechowa;
- Zgonów

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stosowanie InO vs SOC wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wyższym ryzykiem wystąpienia choroby zarostowej żył wątrobowych:
 - ogółem - Prawie trzynastokrotnie – RR=12,95 (95% CI: 1,74; 96,59), a RD=0,10 (95% CI: 0,05; 0,15);
 - o nasileniu 3 stopnia lub większym – ponad jedenastokrotnie – RR=11,22 (95% CI: 1,49; 84,54), a RD=0,09 (95% CI: 0,03; 0,14);

Analizując poszczególne zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów przyjmujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu z pacjentami przyjmującymi terapię standardową istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowano dla:

- ogólnie: trombocytopenii, niedokrwistości, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, leukopenii, biegunki oraz limfopenii;
- o nasileniu 3 stopnia lub większym: trombocytopenii, niedokrwistości, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, biegunki, wymiotów oraz wysypki.
- związanych z leczeniem : trombocytopenii, nudności, gorączki neutropenicznej, gorączki, biegunki, wymiotów, niedokrwistości oraz wysypki.
- związanych z leczeniem i o nasileniu 3 stopnia lub większym: trombocytopenii, niedokrwistości, gorączki neutropenicznej oraz leukopenii.

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;
- związanych z leczeniem odnotowano dla: wzrostu aktywności GGT.

Inotuzumab ozogamycyny (InO) vs blinatumumab (Blin)

Przeprowadzono porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie dla porównania InO vs Blin 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).

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.

Dodatkowe informacje o skuteczności i bezpieczeństwie

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

W porównaniu z grupą 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]). 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],).

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],) – 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%.

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.

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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W próbie INO-VATE uwzględniono jedynie chorych otrzymujących 1 lub 2 linię leczenia ratunkowego, 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.
- 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).
- Kryteria kwalifikacji do badania INO-VATE i TOWER odbiegają od kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w zakresie: do badania INO-VATE włączano chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Do badania INO-VATE włączano osoby z obecnością antygenu CD22, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. 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 [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE],
- 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, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

- 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,
- Nie odnaleziono badań oceniających terapię InO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Część wyników została zaczerpnięta z abstraktów konferencyjnych.
- z powodu braku dostępu do niepublikowanych danych zawartych w publikacji CSR INO-VATE 2018 nie było możliwości weryfikacji zaimplementowanych do AKL wnioskodawcy wartości,

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w dożywotnym horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty związane z leczeniem porównywanymi interwencjami (inotuzumab / SoC):
 - koszty leków: InO / CTH;
 - koszty hospitalizacji związanej z podaniem InO/ CTH;
 - koszty przetoczenia preparatów krwi;
 - koszty monitorowania leczenia;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia InO / CTH.

- koszty dalszego leczenia po zastosowaniu InO / technologii alternatywnej przed przeprowadzeniem HSCT lub przed progresją
- koszty związane z przeszczepieniem (HSCT):
 - koszty procedury przeszczepienia (HSCT);
 - koszty leczenia i opieki medycznej po przeprowadzeniu HSCT;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po przeprowadzeniu HSCT;
- koszty opieki paliatywnej.

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

[REDACTED]

Uwzględniając powyższe wartości ICUR oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, wynosi:

- [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem kosztów alloHSCT
- [REDACTED] w wariantcie bez uwzględnienia kosztów alloHSCT.

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej przy uwzględnieniu RSS [REDACTED]

[REDACTED]

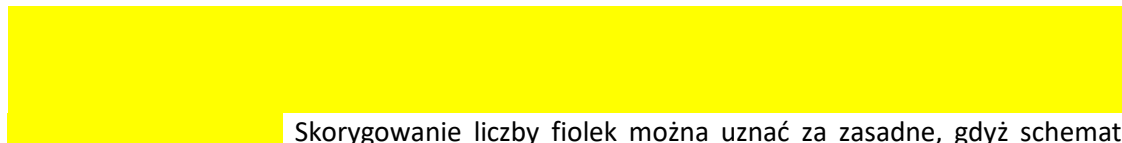
Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obowiązującego proggu opłacalności (139 953 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii InO względem standardowej chemioterapii indukującej oszacowano na [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 opierał się na zapisach ChPL Bespona, 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 analizy wrażliwości (AW) rzeczywistego zużycia InO z badania INO-VATE powodowało jedynie nieznaczny wzrost ICUR (o 3% względem oszacowania podstawowego).

- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów stosujący wnioskowaną technologię wynosić będzie: [REDACTED]

W modelu wnioskodawcy uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednie 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
 - koszty hospitalizacji związanej z podaniem InO/CTH
 - koszty przetoczenia preparatów krwi
 - koszty monitorowania leczenia
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia InO/CTH
- koszty dalszego leczenia po zastosowaniu InO/technologii alternatywnej przed przeprowadzeniem HSCT lub przed progresją
- koszty związane z przeszczepieniem (HSCT):
 - koszty procedury przeszczepienia (HSCT)
 - koszty leczenia i opieki medycznej po przeprowadzeniu HSCT
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po przeprowadzeniu HSCT
- koszty opieki paliatywnej

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- [Redacted]
- W niniejszej analizie koszty oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu rrALL, wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność inotuzumabu ozogamycyny we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do programu lekowego

[Redacted]

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną, 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016;
- Alberta Health Services (AHS) 2016.

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 odpornej na leczenie możliwe jest zastosowanie m.in. inotuzumabu.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano lek Besponsa we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2018
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017

Dwie rekomendacje były pozytywne, 2 rekomendacje były warunkowo pozytywne, jedna była negatywna 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 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4047.2018.16.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 5907636977193 w ramach programu lekowego „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny 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 (ICD-10 C91.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny 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 (ICD-10 C91.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny 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 (ICD-10 C91.0)”
2. Raport nr OT.4331.26.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego:

weryfikacyjna

Analiza