



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Blincyto (blinatumomab)**

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego:
„Leczenie blinatumomabem chorych na
ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.50.2019

Data ukończenia: 8 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 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: Amgen 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.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BLIN	blinatumomab
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita remisja choroby (complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cells transplantation)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Ida-FLA	Schemat składający się z leków: idarubicyna, fludarabina, cytarabina
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRD	choroba resztkowa (minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
nRCT	badanie nierandomizowane
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)

pc.	powierzchnia ciała
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
Ph	chromosom Philadelphia
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (relapse free survival)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	Stabilizacja choroby (stable disease)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	45
5.4.	Komentarz Agencji	45
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
11.	Kluczowe informacje i wnioski	57
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	61
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	62
14.	Źródła.....	63
15.	Załączniki.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.09.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.203.2019

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, EAN: 05909991256371
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”
-

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 podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.

Villa Metro Business House

ul. Puławska 145

02-715 Warszawa,

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.09.2019, znak PLR.4600.203.2019 (data wpływu do AOTMiT 06.09.2019), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, EAN: 05909991256371

w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.10.2019, znak OT.4331.50.2019.TG.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2019 pismem znak AOTMiT-40/2019 z dnia 28.10.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków, styczeń 2019
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków, styczeń 2019
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków, styczeń 2019
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków, styczeń 2019
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków, styczeń 2019
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Blincyto.

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	Blinicyto, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, EAN: 05909991256371					
Kod ATC	L01XC19					
Substancja czynna	blinatumomab					
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”					
Dawkowanie	Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia					
	Zalecana dobową dawką jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).					
		Cykl 1.			Kolejne cykle	
		Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
	≥45 kg (stała dawka)	9 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu
	<45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg / m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg / dobę)	15 µg / m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg / dobę)		15 µg / m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg / dobę)	
Droga podania	dożylnie					
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T (ang. T-cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.					

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

Źródło: ChPL Blinicyto https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/blinicyto-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (data dostępu: 14.10.2019 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1047/001, EMA Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2018 Stosowanie u dzieci i młodzieży od 1. r. ż. – decyzja z dnia 23.08.2018 r.
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Blinicyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19. osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%. dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek macierzystych.
Status leku sierocego	TAK, w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej
Warunki dopuszczenia do obrotu	TAK (raport o bezpieczeństwie stosowania)

Źródło: ChPL Blinicyto, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o650.htm> (data dostępu: 14.10.2019 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt Blinicyto był wcześniej dwukrotnie oceniany w AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w populacji pediatrycznej z ALL. Rada Przejrzystości dwukrotnie uznała refundację leku Blinicyto na zasadne, zarówno dla ALL w pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat, jak i „wrodzona ostro białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby”.

Ponadto w opinii z listopada 2017 roku Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię w szerokim wskazaniu ALL bez uściślenia populacji i pozytywną w nawrotowej lub opornej ALL (miało to miejsce przed zarejestrowaniem leku w populacji pediatrycznej): „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blinicyto (...) we wskazaniu: ostro białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0). Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Blinicyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.”

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 229/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fio ka à 38,5 µg, we wskazaniu: ostro białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Blinicyto jest przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T do wiązania się z komórkami nowotworowymi i wytwarzaniu w synapsie cytolitycznych enzymów niszczących nowotwór. Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0). „Zakładając że wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym dla Blinicyto wskazaniem „monoterapia w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową (...)”, dla którego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna we wnioskowanym wskazaniu. Opinie ekspertów również wskazują na zasadność terapii we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W amerykańskich wytycznych NCCN 2019A opisujących leczenie pacjentów od 15 r.ż. z oporną lub nawrotową B-ALL bez chromosomu Philadelphia, wśród terapii wskazano: blinatumomab, tisagenlecleucel (do 26 r.ż.) lub inotuzumab ozogamycyny. Natomiast w dokumencie NCCN 2019B opisującym populację pediatryczną w opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia wskazano na terapię blinatumomabem lub tisagenlecleucelem (do 26 r.ż.). Kanadyjskie wytyczne AHS 2016 w rekomendacjach wskazują na immunoterapię u pacjentów u których nie powiodło się leczenie dwoma schematami chemioterapii, a także, że u pacjentów z trwałym MRD powinno rozważyć się intensyfikację leczenia alloSCT, dodatkową chemioterapię lub blinatumomabem (rekomendacje bez wskazania na wiek pacjentów). Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują, że brak jest powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (wytyczne wydane przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA).”</p>
Opinia nr 60/2019 z dnia 31 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blinicyto</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>(blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych blinatumomabu w leczeniu wrodzonej ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Blinicyto był już oceniany przez Agencję i w zbliżonym wskazaniu, w populacji osób dorosłych oraz w populacji pediatrycznej do 3 roku życia i otrzymał pozytywną opinię Agencji.</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących blinatumomab z wybranym komparatorem we wnioskowanej populacji. Przedstawiono 1 badanie pierwotne (NCT01371782), które stanowi badanie rejestracyjne produktu leczniczego Blinicyto. Badanie charakteryzuje się niską wiarygodnością w hierarchii badań naukowych, ponieważ jest jednoramiennym badaniem I/II fazy. [...] Należy wskazać, że spośród 70 badanych pacjentów, 27 uzyskało całkowitą remisję, a 52% tych pacjentów uzyskało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu przyjmowania blinatumomabu.</p> <p>Odnaleziono również badanie retrospektywne (Anne Flore 2016), opisujące skuteczność praktyczną blinatumomabu na podstawie 17 pacjentów, jednak jest ono dostępne jedynie w formie abstraktu. Badanie może sugerować skuteczność stosowania blinatumomabu we wnioskowanej populacji, jednak należy mieć na uwadze, że w celu jednoznacznego potwierdzenia skuteczności wymagane są badania wyższej jakości. [...] Wytyczne kliniczne wymieniają blinatumomab jako technologię możliwą do zastosowania w leczeniu nawrotowej lub opornej ostrej białaczce limfoblastycznej, jednak jedynie NCI 2018 (National Cancer Institute) odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej wskazując na brak standardowego postępowania”</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 72/2019 z dnia 18 marca 2019 roku</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiołka á 38,5 µg we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0).”</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>„Pismem z dnia 1 marca 2019 r., znak: PLD.46434.660.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT04.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz., 1938 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiołka á 38,5 µg we wskazaniu wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).</p> <p>Należy zauważyć, że zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku, o wieku pacjenta/pacjentów pomiędzy 6 a 13 miesiącem życia, mamy do czynienia zarówno ze wskazaniami rejestracyjnymi jak i pozarejestracyjnymi (poniżej 1 roku życia). [...] Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Blinicyto poniżej 1. roku życia. Aktualnie nie można wyciągać wniosków opartych na dowodach praktyki klinicznej. Badania I i II fazy wykazują pozytywne efekty stosowania terapii przeciwciałami w chłoniakach u dzieci. Niezbędne są dalsze badania w celu oceny i wdrożenia terapii w populacji pediatrycznej.”</p>
<p>Opinia nr 26/2019 z dnia 21 marca 2017 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych blinatumomabu w leczeniu wrodzonej ostrej białaczki limfoblastycznej u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Blinicyto był już oceniany przez Agencję i w zbliżonym wskazaniu, w populacji osób dorosłych, otrzymał pozytywną opinię Agencji. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących blinatumomab z wybranym komparatorem we wnioskowanej populacji. Odnaleziono 1 badanie pierwotne (NCT01371782), które stanowi badanie rejestracyjne produktu leczniczego Blinicyto. Badanie charakteryzuje się niską wiarygodnością w hierarchii badań naukowych, ponieważ jest jednoramiennym badaniem I/II fazy. Pozostałe odnalezione opracowania są wtórne i bazują na powyższym dowodzie naukowym. Należy wskazać, że spośród 70 badanych pacjentów, 27 uzyskało całkowitą remisję, a 52% tych pacjentów uzyskało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu przyjmowania blinatumomabu.</p> <p>Odnaleziono również badanie retrospektywne (Anne Flore 2016), opisujące skuteczność praktyczną blinatumomabu na podstawie 17 pacjentów, jednak jest ono dostępne jedynie w formie abstraktu.</p> <p>Powyższe badania mogą sugerować skuteczność stosowania blinatumomabu we wnioskowanej populacji, jednak należy mieć na uwadze, że w celu jednoznacznego potwierdzenia skuteczności wymagane są badania wyższej jakości.</p> <p>Należy również mieć na uwadze, że zgodnie z ChPL nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Blinicyto u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia oraz brak jest danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia. [...] Wytyczne kliniczne wymieniają blinatumomab jako technologię możliwą do zastosowania w leczeniu</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>nawrotowej lub opornej ostrej białaczce limfoblastycznej, jednak jedynie NCI 2018 (National Cancer Institute) odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej wskazując na brak standardowego postępowania.”</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 379/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0).</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Blinicyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.”</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>„Wytyczne ESMO 2016 wskazują, iż w Europie najczęściej stosowane schematy leczenia pacjentów z nawrotową ALL obejmują podawanie fludarabiny i antracykliny, np.: schemat FLAG-Ida (uznawany jako „leczenie standardowe”): fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów, idarubicyna; ponadto stosowane są: liposomalna postać winkrystyny i nelarabina. Według NCCN 2016/2017 w USA preferowaną opcją jest stosowanie blinatumomabu. Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B prekursorowych blinatumomab i inotuzumab wykazują obiecujące wyniki. Blinicyto uzyskał w 2017 r pozytywną opinię NICE w zawężonym wskazaniu (wleczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia).</p> <p>Blinatumomab wykazał istotną statystycznie wyższość w zakresie przeżycia całkowitego, całkowitej remisji oraz czasu trwania remisji. Czas przeżycia całkowitego (mediana) w badaniu TOWER był dłuższy w grupie leczonych Blinicyto w porównaniu do standardowej chemioterapii i wynosił odpowiednio 7,7 mies. oraz 4 mies., a w badaniu jednoramiennym MT103-211 6,1 mies. Zarówno w TOWER jak i MT103-211 całkowitą remisję uzyskało ~35% badanych (vs 16% po stronie standardowego leczenia). Czas trwania remisji był istotnie statystycznie dłuższy dla Blinicyto (7,3 mies. vs 4,6 mies.). Lek jest dobrze tolerowany. Do głównych zdarzeń niepożądanych należały neutropenia oraz zakażenia oraz reakcje związane z wlewem.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA u dorosłych we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Po podaniu dawki większej niż zalecana u dorosłych pacjentów odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza.”</p>
<p>Opinia nr 7/2017 z dnia 29 listopada 2017r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Jednocześnie opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.”</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów na skuteczność wnioskowanej interwencji w ostrej białaczce limfoblastycznej (ICD10: C91.0) w szerokiej populacji chorych, obejmującej zarówno populację dorosłych jak też pediatryczną. Dostępne dowody naukowe wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Na ich podstawie nie jest możliwe odniesienie się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku w populacji pediatrycznej.</p> <p>Zgodnie z wynkami randomizowanego badania klinicznego, stosowanie blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym wiązało się z istotnie statystycznie: niższym ryzykiem zgonu (mediana czasu przeżycia całkowitego dla interwencji wynosiła 7,7 miesiąca w porównaniu z 4,0 miesiącami dla komparatora), lepszą odpowiedzią na leczenie (wyższy odsetek pacjentów uzyskał remisję całkowitą (33,6% vs 15,7%) oraz remisję całkowitą/remisję całkowitą z częściową regeneracją hematopoezy/remisję całkowitą z niepełną odpowiedzią hematologiczną (43,9% vs 24,6%) wyższym odsetkiem przeżycia wolnego od zdarzeń (31% vs 12%).</p> <p>Dodatkowo należy wskazać, że u pacjentów przyjmujących blinatumomab w ramach randomizowanego badania uzyskano podobne wyniki do tych przedstawionych w badaniu jednoramiennym w zakresie: remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy, remisji całkowitej.”</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
------------------------------	--

- ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(1;19)(q23;1332); TCF3-PBX1
- ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B, podobna do BCR-ABL1+ (uwzględniona prowizorycznie)
- ✓ Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z wewnątrzchromosomową amplifikacją chromosomu 21 (uwzględniona prowizorycznie)

3. Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii T

- ✓ ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z wczesnych prekursorów komórek T (uwzględniona prowizorycznie)

4. Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii NK (uwzględniona prowizorycznie)

Źródło: AWA nr OT.4331.26.2019, Szczeklik 2019

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 ALL wynosi 75% wszystkich białaczek, podczas gdy u dorosłych tylko 20%. Zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 r.ż. Postaci wywodzące się z linii B występują z podobną częstością u obu płci i są częstsze u osób w wieku >60 lat, natomiast postaci T-komórkowe spotyka się 2-4 razy częściej u mężczyzn i u osób w młodszym wieku. Postać z chromosomem Filadelfia stanowi około 30% przypadków ALL; zachorowalność rośnie z wiekiem.

Źródło: AWA nr OT.4331.26.2019, Szczeklik 2019

Rokowanie

U dorosłych remisje w ostrej białaczce limfoblastycznej uzyskuje się w 70% przypadków, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia w ponad 90% przypadków. 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%, 45-60 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. Występuje też zależność rokowania od podtypu ALL, w tych wywodzących się z linii B częstość całkowitych remisji jest duża, ale mimo dobrej odpowiedzi na leczenie, mogą występować późne nawroty choroby (nawet po >2 latach).

Źródło: AWA nr OT.4331.26.2019, Szczeklik 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. 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
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	<ol style="list-style-type: none"> 1. Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia. - „Ok 10-14 (suma z 2 lat)” 2. Świadczeniobiorcy, u których wystąpiła wznowa hematologiczna choroby po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia - „ok 25-50 (suma z 2 lat)” 3. Świadczeniobiorcy, u których wystąpiła wznowa hematologiczną po wcześniejszej allogenicznym transplatacji 	<ol style="list-style-type: none"> 1. „ok. 3-4% wszystkich pacjentów tj. ok. 7” 2. „ok. 15% wszystkich pacjentów tj. ok. 25” 3. „Ok. 10-12” 4. „Trudno oszacować ale są to pojedynczy pacjenci” 	<ol style="list-style-type: none"> 1. „ok. 25-40% tj. ok. 2-3 pacjentów” 2. „około 50% tj. 10-15 (wysoka MRD po leczeniu pierwszej wznowy oraz druga wznowa)” 3. „blisko 100% tj. ok. 10-12” 4. „Trudno oszacować ale są to pojedynczy pacjenci”

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
	komórek krwiotwórczych - ok. 20-25 (suma z 2 lat) 4. 4) Świadczeniobiorcy zakwalifikowani wcześniej do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączeni czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami ChPL, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni). - „Trudno oszacować, ale są to pojedynczy pacjenci”		
Prof. dr Bernarda Kazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	-	-	„Ok 20 pacjentów” („szacunki własne”)
Prof. dr med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	-	-	„20 – 25 pacjentów/rok” („Estymacja w oparciu o własne obserwacje”)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- 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);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>);
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>);
- European Society for Medical Oncology (<http://www.esmo.org/Guidelines>);
- European Leukemia Information Center (<http://www.leukemia-net.org/content/e35/>);
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site);
- National Cancer Institute (<http://www.cancer.gov/>);
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22.10.2019 r.

Włączono 2 dokumenty opisujące postępowanie terapeutyczne w populacji dziecięcej z ALL, amerykańskie wytyczne NCCN 2019 (*National Comprehensive Cancer Network*) oraz NCI 2019 (*National Cancer Institute*), oba stworzone w oparciu o zasady *Evidence Based Medicine*. W wytycznych praktyki klinicznej NCCN 2019 opisujących populację pediatryczną w opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia

wskazano na schematy chemioterapii lub terapię blinatumomabem, inotuzumabem ozogamycyny lub tisagenlecleucelem (do 26 r.ż.). Wytyczne *NCI 2019* wskazują na użycie blinatumomabu, inotuzumabu ozogamycyny lub terapii CAR-T w przypadku opornych na leczenie dzieci z B-ALL, natomiast w drugim lub późniejszym nawrocie opisywane jest zastosowanie przeszczepu krwiotwórczyk komórek macierzystych (HSCT), chemioterapii z podaniem bortezomibu. Dla chorych w nawrocie po HSCT wytyczne wymieniają stosowanie CAR-T lub rozważenie drugiego HSCT z użyciem protokołu o zredukowanej intensywności.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną (panel ekspertów włącza do populacji rozpatrywanej pacjentów do 18 r.ż., oraz populację nastolatków i młodych dorosłych do 30 r.ż. leczonych w warunkach pediatrycznych)</p> <p>Postępowanie w <u>opornej lub nawrotowej ALL</u> Ph(-):</p> <ul style="list-style-type: none"> • blinatumomab (jeśli B-ALL) • tisagenlecleucel (pacjenci poniżej 26 roku życia z B-ALL opornym lub min. 2 nawrotami choroby) <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć badania kliniczne dla nawrotowego/opornego B-ALL z celowaną terapią na CD19, CD22 lub inny antygen; lub badania z humanizowanym lub ludzkim domenami CAR wiążącymi komórki T • inotuzumab (jeśli B-ALL; niezarejestrowany w populacji dziecięcej przez FDA) • HSCT (również drugi raz jeśli progresja post-HSCT) • chemioterapia UKALL R3 • schemat COG AALL01P2 • schemat ALL-REZ BFM 90 • schemat COG AALL07P2 • schematy zawierające klofarabinę np. klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd • schematy zawierające fludarabinę (FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, G-CSF ± idarubicyna) • schematy w oparciu o wysokie dawki cytarabiny (np. wysoka dawka cytarabiny, L-asparaginaza) • badania kliniczne. <p><i>Siła zaleceń:</i> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. 1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2 A – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów</p>
<p>NCI 2019 (USA)</p>	<p>Leczenie nawrotowej i opornej dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej</p> <p>Terapia ≥ 2 <u>nawrotu ALL</u> w szpiku kostnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa chemioterapia (\pm bortezomib; poziom dowodu 3iiiA, 3iiiDiv), • HSCT (poziom dowodu: 3iiA). <p>Dodatkowo opisano że blinatumomab jest w trakcie badania w populacji pediatrycznej z pierwszym nawrotem B-ALL.</p> <p><u>Nawrót B-ALL</u> po allo-HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAR-T, • drugi ablacyjny allo-HSCT (Poziom dowodu: 3iiA) \pm protokoły o zredukowanej intensywności (poziom dowodu: 2A). <p><u>Oporna</u> dziecięca B-ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana: blinatumomab lub inotuzumab (nie zarejestrowany w populacji pediatrycznej); • CAR-T. <p>Standardowa terapia <u>izolowanego pozaszczepkowego nawrotu ALL</u> u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia; • radioterapia; • HSCT. <p><i>Poziom dowodów:</i> 2 – nierandomizowane kontrolowane badania kliniczne 3ii – Konsekwentne przypadki lub inne badania obserwacyjne (nie oparte na populacjach) 3iii – Niekonsekwentne przypadki lub inne badania obserwacyjne (np. kohortowe lub kliniczno-kontrolne)</p> <p>W oparciu o punkty końcowe: A. całkowita śmiertelność lub całkowite przeżycie w zdefiniowanym czasie; Div. pośrednie surogaty, wskaźnik odpowiedzi guza.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>
<p>Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, allo-HSCT - allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, B-ALL – ALL z komórek B</p>	

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Chemioterapia pierwszej linii	„100% pacjentów z nowym rozpoznaniem”	„100% pacjentów z nowym rozpoznaniem”	Tak	-
	Chemioterapia dla wznów	„100% pacjentów ze wznową”	„100% pacjentów ze wznową, ALE poprawi się wyleczalność i przeżycie”	-	-
	Transplantacja komórek krwiotwórczych	„Ok. 20% tj. ok 35-45 pacjentów w pierwszej lub kolejnej remisji”	„Ok. 20% tj. ok 35-45 pacjentów w pierwszej lub kolejnej remisji ALE poprawi się wyleczalność i przeżycie”	-	-
	CAR-T	„Niedostępna”	-	-	Tak
Prof. dr. Bernarda Kazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii i onkologii dziecięcej	Ida-Fla	100%	Objęcie refundacją blinatumomabu przyczyni się do zastąpienia terapii IDA FLA	Tak	-
Prof. dr med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Program terapeutyczny IDA-FLA + FLA (idarubicyna, fludarabina, arabinozyd cytozyny)	100%	0%	Tak	-

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. Bernarda Kazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii i onkologii dziecięcej	Prof. dr med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„U części pacjentów ograniczona skuteczność terapii dla wznów. Konieczność terapii powodującej relatywizację minimalnej choroby resztkowej, a tyko tacy pacjenci mają szansę na długotrwałą remisję i wyleczenie. Wysoki koszt (i aktualna niedostępność w Polsce) terapii CAR-T (z modyfikacją komórek T).”	-	„Zbyt mała skuteczność, wysoka toksyczność narządowa oraz wysokie ryzyko zagrażających życiu powikłań infekcyjnych w związku z głęboką i długotrwałą mielo- i immunosupresją w przypadku aktualnie stosowanego leczenia.”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Refundacja leczenia z użyciem blinatumomabu. Refundacja leczenia z użyciem CAR-T.”	„Refundacja blinatumomabu”	„Objęcie refundacją leczenia blinatumomabem (Blinicyto)”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Nie widzę potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem blinatumomabu.”	„Nie widzę potencjalnych problemów”	„Nie przewiduje się istotnych problemów związanych ze stosowaniem blinatumomabu (Blinicyto) w akredytowanych ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej, które są odpowiednio doświadczone i przygotowane do skutecznego postępowania w przypadku zespołu uwalniania cytokin mogącego wystąpić po zastosowaniu

			blinatumomabu (Blincyto)"
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Stosowanie blinatumomabu u pacjentów z nieobecnością choroby resztkowej.”	„Nie widzę możliwości nadużycia/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii”	„W przypadku przestrzegania zapisów programu lekowego nie ma ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania blinatumomabu (Blincyto)”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Pacjenci ze wznową, którzy nie osiągnęli negatywizacji minimalnej choroby resztkowej. Pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u których pojawiła się minimalna choroba resztkowa.”	„Populacja zgodna z populacją objętą programem lekowym”	„Populacja objęta programem lekowym jest zgodna z populacją, w której przeprowadzono rejestrowe badania kliniczne (Phase ½ '205, an open-label, multicenter, single-arm clinical study with blinatumomab in pediatric and adolescent patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia) oraz z populacją określoną w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Przy stosowaniu aktualnie obowiązujących protokołów terapeutycznych oraz istniejących zaleceń, nie ma takiej grupy pacjentów.”	-	„Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego blinatumomab (Blincyto) nie będzie stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia oraz u pacjentów wykazujących nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w produkcie”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 88), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, crisantaspasum (ostra białaczka limfatyczna: w przypadku 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), cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, klofarabina (ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku: leczenia ALL u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron (ostra białaczka limfoblastyczna: leczenie wznowy ALL w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR). Zalecana dawka: 10 mg/m² powierzchni ciała podawane dożylnie przez dwa kolejne dni), 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.

Szczegółowe dane przedstawiono w Rozdziale 15. Załączniki niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Schemat Ida-FLA	„Z analizy dostępnych wytycznych wynika, iż brak jest obecnie jednego, rekomendowanego postępowania terapeutycznego, popartego dowodami naukowymi w populacji z drugą lub kolejną wznową ALL u dzieci. Wytyczne wskazują, iż w tej grupie chorych nadal brakuje skutecznego leczenia, pozwalającego na uzyskanie długoletniego przeżycia całkowitego (OS). Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, iż w tej szczególnej populacji przeszczepienie szpiku kostnego (HSCT) stanowi jedyną opcję terapeutyczną pozwalającą na wyleczenie. Wytyczne wskazują na wysoką potrzebę wprowadzenia nowych terapii w tej szczególnej grupie chorych, z niecierpliwością oczekując wprowadzenia na rynek farmaceutyczny leczenia celowanego tj. blinatumomabu.	Brak uwag

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	[Redacted]	

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych [Redacted] jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Blincyto przyjmuje schemat chemioterapii Ida-FLA. Schemat ten składa się z następujących leków cytotoksycznych o działaniu antybiałaczkowym: idarubicyna, fludarabina i cytarabina. Dodatkowo w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej w schemacie tym może być zastosowany czynnik stymulujący wzrost kolonii neutrofilii (G-CSF), stosowany w celu ochrony chorego przed działaniami niepożądanymi typowymi dla wymienionych cytostatyków (Ida-FLA (±G)).

W opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się o opinię, aktualnie stosowana w populacji jest chemioterapia i transplantacja komórek krwiotwórczych (prof. J. Styczyński nie wskazuje na konkretny schemat, natomiast prof. B. Kazanowska oraz prof. J. Wachowiak wymieniają jedynie schemat Ida-FLA).

Wobec powyższych, wybrany przez wnioskodawcę uznano za prawidłowy. Przyjęty komparator jest spójny w przedłożonych analizach wraz z uzupełnieniem.

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

Celem AKL wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab; BLIN) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla interwencji ocenianej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP) bez chromosomu Philadelphia i lub mutacji BCR-ABL*, z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Interwencja	Blinatumomab (BLIN) dawkowanie, sposób podania zgodnie z ChPL dla Blincyto**	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Schemat Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina)*** Brak komparatora 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) Remisja choroby (w tym CR, PR) Odpowiedź molekularna MRD Przeszczepienie komórek krwiotwórczych Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> AEs prowadzące do zgonu Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu Ciężkie oraz poważne działania niepożądane Poszczególne zdarzenia niepożądane 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT) Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT) Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja w języku polskim lub angielskim Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji oraz w formie streszczenia/posteru konferencyjnego 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Streszczenia/postery konferencyjne stanowią źródło danych o niskiej jakości.

* dla ramienia blinatumomabu dopuszczono możliwość włączenia badań klinicznych, w przypadku, gdy zdecydowana większość chorych pozbawiona była genu BCR-ABL i lub chromosomu Ph, w przypadku badań dla komparatora, dopuszczono możliwość złagodzenia kryteriów włączenia w zakresie statusu chromosomu *Philadelphia*, jedynie w przypadku, gdy nie raportowano tych informacji mając na uwadze dane epidemiologiczne wskazujące, że częstość występowania genu BCR-ABL1 w populacji BCP-ALL dotyczy jedynie 2-4% przypadków (wg danych podanych w AKL wnioskodawcy);

** w programie lekowym założono podanie maksymalnie dwóch cykli terapii blinatumomabem w celu indukcji remisji;

*** ze względu na fakt, że Ida-FLA nie jest schematem powszechnie stosowanym w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci nie dookreślono dawkowania, sposobu i częstotliwości podawania jak również ilości cykli leczenia tym schematem, ponadto, w przypadku brak badań oceniających efektywność Ida-FLA dopuszczono możliwość włączenia badań dla schematu pokrewnego tj. Ida-FLAG, uzasadnienie takiego postępowania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego

W AKL wskazano, iż „w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną blinatumomabu i zdefiniowanego komparatora. Konieczne zatem było przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji.”

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria dla komparatora.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla komparatora

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP) bez chromosomu Philadelphia*, z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie a bo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Interwencja	Schemat Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina) **	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	W strategii przedstawionej w SKL wnioskodawcy w rozdz. 12.2 nie użyto wyrażenia „IDA FLA”
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek komparator • Brak komparatora 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) • Remisja choroby (w tym CR, PR) • Odpowiedź molekularna MRD • Przeszczepienie komórek krwiotwórczych Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AEs prowadzące do zgonu • Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu • Ciężkie oraz poważne działania niepożądane • Poszczególne zdarzenia niepożądane 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej*** 	Nie dotyczy	Brak uwag
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacja w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji oraz w formie streszczenia/posteru konferencyjnego 	Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Streszczenia/postery konferencyjne stanowią źródło danych o niskiej jakości.

* w przypadku braku danych dotyczących efektywności klinicznej dla wybranego komparatora w populacji 100% zgodnej z populacją określoną zapisami kryteriów włączenia Programu Lekowego dla Blinicyto dopuszczono możliwość złagodzenia kryteriów włączenia jedynie w zakresie statusu chromosomu Philadelphia (przy wyraźnym braku takich informacji), mając na uwadze fakt, że częstość występowania genu BCR-ABL1 w populacji BCP-ALL dotyczy jedynie 2-4% przypadków (wg danych podanych w AKL wnioskodawcy);

** ze względu na fakt, że Ida-FLA nie jest schematem powszechnie stosowanym w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci nie dookreślono dawkowania, sposobu i częstotliwości podawania jak również ilości cykli leczenia tym schematem, ponadto w przypadku braku identyfikacji badań, dotyczących oceny efektywności schematu Ida-FLA dopuszczono możliwość włączenia prac opisujących efektywność kliniczną schematu zbliżonego – Ida-FLAG;

*** w przypadku braku tego typu badań dopuszczono możliwość sięgnięcia po dane o niższej wiarygodności (serie przypadków, analizy retrospektywne)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz), EMBASE. Jako ostatnią datę aktualizacji wyszukiwania podano 05.12.2018 r.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może brak zastosowania w wyszukiwaniu hasła „Ida FLA” w strategii wyszukiwania przeglądu dla komparatora.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 04.10.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy badania pierwotne bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność kliniczną blinatumomabu we wnioskowanej populacji:


- *MT 103-205 (von Stackelberg 2017, Gore 2018)*,
- *RIALTO (Locatelli 2018a, ██████████)*,
- *Horai (Horibe 2018)*.

W wyniku przeglądu przeprowadzonego w celu wyszukania badań dot. skuteczności stosowania komparatora, do analizy włączono trzy publikacje retrospektywne (nie zidentyfikowano badań prospektywnych) będące opisami serii przypadków: *Bengoa 2017, Tavit 2010 oraz Yalman 2000*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Blinatumomab			
<p>MT 103-205 /NCT01471782 (von Stackelberg 2016, Gore 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Badanie: - wieloośrodkowe, - niezaślepienie, - nierandomizowane, - jednoramienne, - hipoteza: nd, - okres obserwacji: 24 mies. - interwencja: blinatumomab w postaci ciągłego wlewu dożylnego (maks. 5 cykli) - inne: badanie I i II fazy; ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. full analysis set), czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek infuzję ocenianego leku</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna (drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, nawrót w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT albo oporność na inne leczenie)^, - wiek: poniżej 18 r.ż. - >25% komórek blastycznych w szpiku kostnym; - odpowiednie funkcje nerek i wątroby</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - aktywna ostra lub rozległa przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD); - dowody na obecne zajęcie OUN lub jąder przez ALL (pacjenci z nawrotem w OUN w momencie nawrotu M3 nie kwalifikowani do fazy I badania, ale kwalifikowani do fazy II jeśli OUN jest skutecznie leczony); - historia chorób autoimmunologicznych z potencjalnym zajęciem OUN lub obecna choroba autoimmunologiczna; - jakkolwiek HSCT w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem blinatumomabem; - chemioterapia raka w ciągu 2 tygodni przed leczeniem blinatumomabem (z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i (lub) leczenia podtrzymującego w niskiej dawce, takiego jak alkaloidy Vinca, merkaptopuryna, metotreksat, gl kortykosteroidy) - toksyczność związana z chemioterapią, która nie ustępowała do poziomu 2. lub niższego; - radioterapia w ciągu 2 tygodni przed leczeniem blinatumomabem; - immunoterapia (na przykład rytuksymab, alemtuzumab) w ciągu 6 tygodni przed leczeniem blinatumomabem; - wcześniejsze leczenie blinatumomabem; - aktywna ciężka infekcja, potwierdzone zakażenie HIV lub przewlekłe zakażenie HBV (HbsAg-dodatnie) lub HCV.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 70 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> I-faza: - maksymalna tolerowana dawka - maksymalna dawka, przy której jeden lub mniej niż sześciu pacjentów doświadczyło toksyczności ograniczającej dawkę; II-faza: - wskaźnik całkowitej remisji (CR, zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z <5% blastów w szpiku kostnym) w ciągu pierwszych dwóch cykli.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> I-faza: - parametry farmakokinetyczne; - zdarzenia niepożądane; II-faza: - zdarzenia niepożądane; - odsetki pacjentów, poddanych procedurze przeszczepienia allo-HSCT; - przeżycie wolne od wznowy (RFS, mierzony od czasu, kiedy uczestnik po raz pierwszy osiągnął remisję do czasu pierwszej udokumentowanej wznowy lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); - całkowite przeżycie (OS, Definiowane było jako czas od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem do zgonu niezależnie od przyczyny lub do daty ostatniej obserwacji); - odpowiedź molekularna MRD (definiowana jako 10⁻⁴ białaczkowych komórek</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RIALTO /NCT02187354 (Locatelli 2018a, )</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p> <p><u>Ida-FLA</u></p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - niezaślepienie, - nierandomizowane, - jednoramienne, - hipoteza: nd, - okres obserwacji: do 18 mies. - interwencja: blinatumomab w postaci ciągłego wlewu dożylnego (mak. 5 cykli), - inne: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS, czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakkolwiek infuzję ocenianego leku. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (≥ 2 nawroty, nawrót po allogenicznym HSCT lub choroba oporna na leczenie [chemioterapię/allo-HSCT]); - $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym lub $< 5\%$ komórek blastycznych oraz poziom MRD $\geq 10^{-3}$; - Dowody na immunofenotyp ALL CD19 z komórek B-prekursorowych (pro B-, pre B-, ogólne ALL); - Pacjenci w wieku od > 28 dni do < 18 lat; - Prawidłowa funkcja wątroby (poziom ALAT ≤ 135 IU/L w UE i Szwajcarii co najmniej raz podczas skriningu; poziom ALAT $< 5x$ górna granica normy dla wieku w USA); - Wcześniejsze leczenie blinatumomabem było dozwolone jeśli pacjenci nie byli oporni na leczenie BLIN lub nie wykazywali nietolerancji na leczenie BLIN, oraz blasty białaczkowe wykazywały ekspresją antygenu CD19. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia przeciwnowotworowa w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem (za wyjątkiem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) i/lub leczenia podtrzymującego w niskich dawkach: a kaloidy Vinca, merkaptopuryna, metotreksat, glukokortykoidy; chemioterapia dooponowa, deksametazon lub hydroksymocznik były dozwolone do momentu rozpoczęcia przyjmowania blinatumomabu); - Radioterapia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem; - Immunoterapia w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem; - Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) w 2-4 stopniu nasilenia; Zastosowanie leków immunosupresyjnych w celu zapobiegania lub leczenia GVHD w ciągu 2 tygodni przed leczeniem blinatumomabem. - Aktywna (jawna) ALL w obrębie OUN (potwierdzona przez analizę płynu mózgowo-rdzeniowego) lub w testach; - Występowanie w przeszłości lub obecnie klinicznie istotnych schorzeń OUN (z wyjątkiem białaczki OUN dobrze kontrolowanej za pomocą terapii dooponowej), lub choroby autoimmunologicznej z potencjalnym zajęciem OUN; - Toksyczność związana z chemioterapią, która nie ustępowała ≤ 2 stopnia; - Pacjenci otrzymujący leczenie w innym badaniu obecnie lub mniej niż 4 tygodnie przed blinatumomabem. Inne procedury badawcze podczas udziału w tym badaniu są wykluczone - Ostre i niekontrolowane przewlekłe infekcje, inne choroby współistniejące lub stany medyczne, które mogłyby zostać zaostrzone przez leczenie lub mogłyby ciężko skomplikować compliance badania zgodnie z protokołem; - Inny nowotwór złośliwy niż ALL <p><u>Liczba pacjentów:</u> 98 pacjentów</p>	<p>blastycznych wykrywalnych za pomocą cytometrii przepływowej).</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (TEAE, ang. treatment-emergent adverse events), - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. drug-related) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita odpowiedź w pierwszych dwóch cyklach leczenia; (CR została zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z $< 5\%$ blastów w szpiku kostnym) - odpowiedź molekularna MRD w pierwszych dwóch cyklach (definiowana jako 10^{-4} białaczkowych komórek blastycznych wykrywalnych za pomocą metody PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) lub cytometrii przepływowej); - przeżycie wolne od wznowy (RFS, mierzony od czasu, kiedy pacjent uzyskał całkowitą remisję, do czasu wystąpienia wznowy lub zgonu niezależnie od przyczyny); - przeżycie całkowite (OS, Definiowane było jako czas od rozpoczęcia leczenia, określonym przez protokół, do zgonu.); - liczba pacjentów z przeszczepieniem allo-HSCT

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tavil 2010 <u>Źródło finansowania:</u> The Turkish Academy of Sciences	Badanie: - jednoośrodkowe - retrospektywne - seria przypadków - otwarte - randomizacja – nie dotyczy - hipoteza – nie dotyczy - okres obserwacji: średnia 13,2 mies. (mediana: 6 mies., zakres: 1-48 mies.) - interwencja - Schemat Ida-FLA: idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).	<u>Kryteria włączenia :</u> - Dzieci obu płci (chłopcy i dziewczynki), - Niepomyślnie rokująca ostra białaczka mieloblastyczna oraz ostra białaczka limfoblastyczna; - Wcześniejsze leczenie różnymi kombinacjami leków chemioterapeutycznych (grupa pacjentów była niejednorodna pod względem wcześniejszego zakresu chemioterapii); - Pisemna zgoda na udział w badaniu <u>Liczba pacjentów:</u> 25 (w tym 7 odpowiadającym wnioskowanemu wskazaniu i włączonych do AKL)	<u>Skuteczność:</u> Całkowita remisja choroby, uwzględniająca normalizację hematopoezy (CR), częściowa remisja choroby (PR), brak odpowiedzi na leczenie (nR), przeżycie całkowite (OS), przeszczepienie HSCT (wśród tych, którzy uzyskali CR); nawrót choroby, zgony <u>Bezpieczeństwo</u> Toksyczność terapii
^ W badaniu MT 103-205 w kryteriach włączenia dopuszczono możliwość udziału w badaniu pacjentów z chromosomem Philadelphia, jednakże ostatecznie w badaniu tylko jeden pacjent posiadał Ph+ i nie został on uwzględniony w analizie wyników Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, CR – całkowita remisja, FAS – analiza dla wszystkich pacjentów którzy otrzymali lek, GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, MRD – choroba resztkowa, nR – brak odpowiedzi, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, OS – przeżycie całkowite, PR – częściowa remisja, RFS - przeżycie wolne od wznowy			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 12.6-12.7 na str. 87-104 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dla blinatumomabu: *Horai* – abstrakt z badania w populacji azjatyckiej; dla Ida-FLA: *Bengoa 2017* – 2 pacjentów oraz *Yalman 2000* – 2 pacjentów) zostały opisane w rozdziale rozdziałach 12.6-12.7 na str. 87-104 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania włączone do analizy były badaniami jednoramiennymi, do oceny jakości przy pomocy narzędzia NICE. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena badań włączonych do analiz wg skali NICE przeprowadzona przez wnioskodawcę

Pytanie	MT 103-205	RIALTO	Horai	Bengoa 2017	Tavil 2010	Yalman 2000
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	bd	0	0	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	bd	1	1	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	0	0	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	bd	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	bd	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	bd	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1	bd	0	0	0
Suma (maks. 8 punktów)	8/8	8/8	2/8	3/8	3/8	2/8

Badania *MT 103-205* oraz *RIALTO* dla blinatumomabu oceniono na maksymalną liczbę punktów (8 pkt.), badanie *Horai* oceniono na 2/8 pkt (dostępne pod postacią streszczenia, większość punktów w analizie nie była możliwa do oceny z powodu braku danych). Natomiast badania dla komparatora oceniono na 3/8 pkt. (*Bengoa 2017*, *Tavil 2010*) oraz na 2/8 pkt. (*Yalman 2000*), niska ocena punktowa wynikała głównie z tego, że były to jednoośrodkowe retrospektywne serie przypadków, bez jasno określonych kryteriów włączenia/wykluczenia i konsekwentnej rekrutacji. Analitycy Agencji zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Włączenie do badania *RIALTO* pacjentów z brakiem wznowy, ale obecnością choroby resztkowej;
- Niska wiarygodność odnalezionych prac przedstawiających wyniki postępowania terapeutycznego po stronie komparatora;

Dla przeglądu dla komparatora (Ida-FLA)

- do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały jedynie badania opisowe, nisko klasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych: serie i przeglądy opisów pojedynczych przypadków;
- liczebność chorych spełniających kryteria włączenia była niska, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji - ograniczone;
- uzyskiwane w ramieniu komparatora efekty zdrowotne odzwierciedlają postępowanie terapeutyczne stosowane w latach 1985-2015;
- ograniczona wiarygodność wnioskowania z wyników opartych na opisach przypadków wynika przede wszystkim z retrospektywnego charakteru oceny oraz braku jednolitych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie.”

Pełny opis ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę znajduje się w rozdz. 10 na str. 74 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wyniki z badania *Horai* są dostępne jedynie pod postacią abstraktu konferencyjnego, dodatkowo jest to badanie w populacji azjatyckiej rasy żółtej

Wyniki i informacje o badaniu *RIALTO* są dostępne jedynie pod postacią materiałów konferencyjnych (abstraktu oraz

Ponadto, włączone do analizy badania nie oceniają wpływu leczenia na jakość życia pacjenta.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Brak badań typu head-to-head porównujących efekty leczenia blinatumomabem z wybranym komparatorem;
- Brak wiarygodnych badań klinicznych po stronie komparatora.
- W celu porównania efektów leczenia interwencji ocenianej i komparatora przeprowadzono analizę pośrednią bez dopasowania, mając na uwadze prawdopodobieństwo istnienia różnic w zakresie cech klinicznych (wpływających na wynik) chorych leczonych BLIN vs Ida-FLA.”

Pełny opis ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę znajduje się w rozdz. 10 na str. 74 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji, sprawdzili poprawność ekstrakcji danych z publikacji źródłowych wyników przedstawionych w niniejszej AWA. Zidentyfikowano następujące niezgodności z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy:

- Jako wynik metaanalizy dla wykonanych allo-HSCT wśród pacjentów, z CR w tabeli 8. na str. 37 AKL podano wartość [] natomiast w tekście pod tabelą podano wartość [] W opinii analityków Agencji prawidłową wartością jest []
- W tabeli 4. na str. 31 AKL jako przedział ufności dla wyniku OS wśród pacjentów z odpowiedzią MRD w badaniu *MT 103-205* podano wartości „95% CI: 4,9; NE”. Według publikacji *Gore 2018*, jest to prawidłowy przedział. Natomiast w opisie pod tabelą dla tego punktu końcowego podano przedział ufności wyniku „95% CI: 4,2; 17,3”, takie wartości dla przedziału ufności podano w publikacji *Gore 2018* dla innego punktu końcowego, w opinii analityków prawdopodobnie przypadkowo wpisano błędną wartość.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawiono wyniki w każdym punkcie analizowanym dla technologii ocenianej, najpierw szczegółowe wyniki analizy skuteczności blinatumomabu, później dla porównania z komparatorem, o ile to było możliwe. Nie przedstawiono szczegółowych wyników dla komparatora (Ida-FLA), znajdują się one w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

Blinatumomab

Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w populacji ogólnej oraz w podziale pod względem wystąpienia lub braku odpowiedzi MRD, na podstawie badań *MT 103-205* oraz *RIALTO*.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) – blinatumomab (*MT 103-205*, *RIALTO*)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]
Ogółem				
MT 103-205	23,8 (bd)	48/70	7,5 (4,0; 11,8)	
Pacjenci z odpowiedzią MRD				
MT 103-205	24 (bd)	bd/14	14,6 (4,9; NE) *	
				-
Pacjenci bez odpowiedzi MRD				
MT 103-205	24 (bd)	bd/12	5,7 (3,7; NE)	
				-
NE – nie osiągnięto;				
* dane z publikacji <i>Gore 2018</i> ; w tekście na str. 31 AKL wnioskodawcy podano wartości przedziału ufności 95% CI: 4,2; 17,3, taki przedział ufności podany jest dla innego punktu w ww. publikacji				
^ oszacowano na podstawie danych dla wszystkich pacjentów leczonych BLIN (N=168), korzystając z danych z poziomu pacjenta zaczerpniętych z dostępnych w badaniach krzywych przeżycia				

W badaniu *MT 103-205* mediana czasu przeżycia wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 4,0; 11,8), a w czasie 24 miesięcy obserwacji zaobserwowano wystąpienie 48 zgonów (69%). Analiza przeżycia w podgrupach wskazuje, że wśród pacjentów z odpowiedzią MRD mediana OS jest istotnie dłuższa i wynosi 14,6 miesięcy (przedział ufności podany w tabeli 4. AKL – 95% CI: 4,9; NE; na podstawie publikacji *Gore 2018*), w porównaniu do chorych którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD, u których mediana OS wyniosła 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; NE). Wskaźnik 2 letniego OS u wszystkich chorych wynosił 25%.



Rysunek 1. Krzywa przeżycia całkowitego (OS): MT 103-205, RIALTO oraz MT 103-205+RIALTO

BLIN vs Ida-FLA

Mediana OS dla BLIN wyniosła [redacted], natomiast w badaniach z użyciem Ida-FLA wyniosła ona [redacted].

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) – blinatumomab vs Ida-FLA

Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)*
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

*obliczono poprzez porównanie krzywych przeżycia dla pacjentów leczonych BLIN / Ida-FLA;

Wynik porównania na podstawie krzywych OS dla dwóch terapii [redacted] wskazuje, że stosowanie BLIN wiąże się z [redacted].

[redacted].



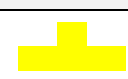

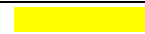

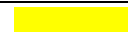

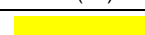

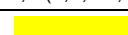

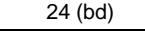

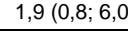
Rysunek 2. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego (OS): BLIN vs Ida-FLA

Przeżycie wolne od wznowy (RFS)


Blinatumomab

Wyniki dla przeżycia wolnego od wznowy (RFS) przedstawiono w populacji ogólnej oraz w podziale pod względem wystąpienia lub braku odpowiedzi MRD, na podstawie badań *MT 103-205* oraz *RIALTO*.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) – blinatumomab (*MT 103-205*, *RIALTO*)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N*	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]
Pacjenci z CR w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia				
MT 103-205	23,1	22/27	4,4 (2,3; 7,6)	
				
Pacjenci z odpowiedzią MRD				
MT 103-205	24 (bd)	bd/14	7,3 (2,7; 16,4)	-
				
Pacjenci bez odpowiedzi MRD				
MT 103-205	24 (bd)	bd/12	1,9 (0,8; 6,0)	-
				
NE – nie osiągnięto; ^ oszacowano na podstawie danych dla wszystkich pacjentów leczonych BLIN (N=168), korzystając z danych z poziomu pacjenta zaczerpniętych z dostępnych w badaniach krzywych przeżycia; ^^ dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowaną dawkę BLIN i osiągnęli CR; * w definiowaniu RFS brano pod uwagę wznowy oraz zgony (19+5);				

W badaniu *MT 103-205* mediana RFS wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,3; 7,6) a w czasie około 23 miesięcy obserwacji zaobserwowano wystąpienie 22 nawrotów wśród pacjentów z CR uzyskaną w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia. Oszacowany 6 miesięczny wskaźnik RFS choroby wynosi 42%. Analiza w podgrupach wskazuje, że wśród pacjentów z odpowiedzią MRD mediana RFS jest dłuższa i wynosi 7,3 miesiące (95 %CI: 2,7; 16,4), w porównaniu do chorych którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD, u których mediana RFS wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI: 0,8; 6,0).

Oszacowana mediana RFS dla populacji z obu badań (168 pacjentów) wynosi  krzywe RFS indywidualne dla badań oraz wspólną, przedstawiono na rysunku poniżej.

BLIN vs Ida-FLA

W badaniach dotyczących komparatora, podano jedynie informację, że wznowa choroby była przyczyną zgonów u [REDAKTOWANE]. Z tej przyczyny nie było możliwe porównanie dwóch interwencji.

Remisja chorobyBlinatumomab

Wyniki dla uzyskanych remisji choroby po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem przedstawiono na podstawie badań *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *Horai*.

Uzyskane wskaźniki całkowitej remisji (CR) w podgrupach chorych wyodrębnionych względem wybranych wyjściowych cech klinicznych populacji przedstawiono w rozdziale 12.5. AKL wnioskodawcy na str. 85-86. Szczegółowe dane dla populacji ogółem przedstawiono w tabeli poniżej (wyniki CR z normalizacją parametrów krwi przedstawiono w tabeli 6. AKL wnioskodawcy na str 34).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – remisja choroby – blinatumomab (*MT 103-205*, *RIALTO*, *Horai*)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%) [95% CI]	Wynik metaanalizy badań <i>MT 103-205</i> i <i>RIALTO</i> % (95% CI)	Heterogeniczność
Całkowita remisja	<i>MT 103-205</i>	27/70 (39) [27-51]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	<i>Horai</i>	5/9 (55,6)	-	-
Częściowa remisja	<i>MT 103-205</i>	4/70 (6)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego	<i>MT 103-205</i>	2/70 (3)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Progresja choroby	<i>MT 103-205</i>	10/70 (14)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Choroba stabilna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	-	-

CR – całkowita remisja; NE – nie osiągnięto;
 Uwaga: w badaniu *MT 103-205* oraz *RIALTO* u odpowiednio 6 pacjentów (9%) oraz 17 pacjentów (17%) nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie lub była ona niemożliwa do przeprowadzenia; ponadto w badaniu *MT 103-205* 21 pacjentów (30%) nie odpowiedziało na leczenie

W badaniu *MT 103-205* w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia CR uzyskano u 27 (39%) pacjentów. Częściową remisję uzyskano u czterech (6%) pacjentów, hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego u dwóch (3%) pacjentów, a progresja choroby wystąpiła u 10 (14%) pacjentów.

W badaniu *Horai* CR definiowaną jako szpik M1 ($\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym, w trakcie dwóch cykli leczenia indukcyjnego) uzyskano u pięciu (55,6%) pacjentów.

Agregacja wyników z badań *MT 103-205*, *RIALTO* wykazała, że CR uzyskano [REDAKTOWANE] częściową remisję [REDAKTOWANE], hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego zaobserwowano [REDAKTOWANE], a progresja miała miejsce [REDAKTOWANE].

BLIN vs Ida-FLA

W AKL wnioskodawca opisuje, że „brak spójności w zakresie definiowania remisji choroby pomiędzy badaniami dla BLIN a badaniami dla komparatora (jak również w ich obrębie), sprawia, iż porównanie pośrednie w tym zakresie jest nieuprawnione”. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie definicji oraz odsetków CR oraz PR dla interwencji ocenianej oraz komparatora. [REDAKTOWANE]

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – remisja choroby – blinatumomab vs Ida-FLA

Punkt końcowy	Interwencja	Definicja	n/N (%)
Całkowita remisja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ida-FLA	<i>Bengoa 2017</i> : brak fizycznych objawów choroby, brak obecności pozaszpikowych ognisk choroby, brak blastów we krwi obwodowej, <5% blastów w szpiku kostnym, normalizacja parametrów krwi oraz brak blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym <i>Tavil 2010</i> : <5% blastów w szpiku kostnym wraz z normalizacją parametrów krwi (całkowita liczba neutrofilii >1,0 x 10 ⁹ /L, liczba płytek krwi >50 x 10 ⁹ /L) <i>Yalman 2000</i> : <5% odsetek blastów w szpiku kostnym wraz z normalizacją hematopoezy (liczba neutrofilii >1,0 x 10 ⁹ /L, liczba płytek krwi >100 x 10 ⁹ /L)	[redacted]
Częściowa remisja	BLIN	[redacted]	[redacted]
	Ida-FLA	<i>Bengoa 2017</i> : odsetek blastów w szpiku kostnym, będący w przedziale od 5 do 25% <i>Tavil 2010</i> oraz <i>Yalman 2000</i> : co najmniej 50% redukcja liczby blastów szpiku kostnym	[redacted]

* dane zagregowane z dwóch badań BLIN, będące wynikiem metaanalizy proporcji badań *MT 103-205* oraz *RIALTO*

Odpowiedź molekularna MRD

Blinatumomab

Wyniki wystąpienia odpowiedzi molekularnej MRD u pacjentów z CR w czasie dwóch cykli leczenia blinatumomabem przedstawiono na podstawie badań *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *Horai*. Całkowitą odpowiedź MRD definiowano, gdy ilość wykrywalnych komórek blastycznych nie przekraczała poziomu 10⁻⁴ (oceniana za pomocą cytometrii przepływowej w badaniu *MT 103-205*, oraz za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w badaniu *RIALTO*). Całkowita odpowiedź MRD definiowana była jako brak wykrywalnych komórek blastycznych. W badaniu *Horai* nie zdefiniowano punktu końcowego.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź molekularna MRD – blinatumomab (*MT 103-205*, *RIALTO*, *Horai*)

Badanie	n/N (%) [95% CI]	Wynik metaanalizy badań <i>MT 103-205</i> i <i>RIALTO</i> % (95% CI)	Heterogeniczność
Odpowiedź molekularna MRD ogółem			
MT 103-205	14/27 (52) [32-71]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Horai	1/5 (20)	-	-
Odpowiedź molekularna MRD, wśród chorych z CR oraz całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej			
MT 103-205	7/12 (58)	-	-
Odpowiedź molekularna MRD, wśród chorych z CR oraz częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej			
MT 103-205	5/11 (46)	-	-

W badaniu *MT 103-205* odpowiedź molekularną MRD zaobserwowano u 14 (52%) pacjentów, w tym u 13 (48%) pacjentów uzyskało odpowiedź w ciągu 15 dni pierwszego cyklu leczenia (u wszystkich pacjentów odpowiedź MRD była całkowita). W badaniu *RIALTO* odpowiedź molekularna MRD wystąpiła u [redacted] w badaniu *Horai* u jednego (20%) pacjenta.

Agregacja wyników z badań *MT 103-205*, *RIALTO* wykazała, że molekularna odpowiedź MRD wystąpiła u [redacted].

BLIN vs Ida-FLA

W AKL wnioskodawcy opisano, że ocena punktu końcowego dla Ida-FLA nie była możliwa, ponieważ w odnalezionych badaniach dla komparatora nie raportowano występowania odpowiedzi MRD, którzy uzyskali CR choroby.

Przeszczepienie allo-HSCT

Blinatumomab

Liczbę pacjentów u których wykonano allogeniczny HSCT analizowano w badaniach *MT 103-205* oraz *RIALTO*.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – przeszczepienie allo-HSCT – blinatumomab (*MT 103-205, RIALTO, Horai*)

Badanie	n/N (%)	Wynik metaanalizy badań MT 103-205 i RIALTO % (95% CI)	Heterogeniczność
Ogółem			
MT 103-205	24/70 (34)		
Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby			
MT 103-205	13/27 (48)		

* wnioskodawca podaje w tabeli 8. na str. 37 AKL podaje wartość [redacted] natomiast w tekście pod tabelą podaje wartość [redacted]. Skorygowano zapis w tabeli, wg opinii analityków Agencji prawidłową wartością jest [redacted]

Zarówno a badaniu *MT 103-205* jak i *RIALTO* odsetek pacjentów u których wykonano allo-HSCT wyniósł [redacted] (u 24 [redacted] pacjentów odpowiednio), natomiast u chorych u których uzyskano CR odsetek allo-HSCT odpowiednio u 13 (48%) oraz [redacted] pacjentów.

Agregacja wyników z badań *MT 103-205, RIALTO* wykazała, że allo-HSCT wykonano u [redacted] w populacji ogólnej, oraz u [redacted] w populacji pacjentów z CR.

BLIN vs Ida-FLA

Przeszczepienie allo-HSCT wykonano u [redacted] odsetka pacjentów leczonych blinatumomabem [redacted] niż u pacjentów leczonych Ida-FLA [redacted]

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – przeszczepienie allo-HSCT – blinatumomab vs Ida-FLA

Punkt końcowy	Interwencja	Definicja	n/N (%)
Przeszczepienie komórek szpiku kostnego	BLIN	bd	[redacted]
	Ida-FLA	bd	[redacted]

* dane zagregowane z dwóch badań BLIN, będące wynikiem metaanalizy proporcji badań *MT 103-205* oraz *RIALTO*

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Blinatumomab

Analizę bezpieczeństwa blinatumomabu przeprowadzono na podstawie jednoramiennych badań *MT 103-205, RIALTO, Horai*.

Zdarzenia niepożądane które wystąpiły w okresie leczenia zaobserwowano u 100% [redacted] pacjentów, w tym AEs w stopniu ≥ 3 u 87% oraz [redacted] w badaniach *MT 103-205* [redacted]. AEs prowadzące do zgonów obserwowano u 6 pacjentów w badaniu *MT 103-205* (z przyczyn: niewydolność wielonarządowa u 2 pacjentów, sepsa, infekcja grzybicza, niewydolność oddechowa oraz trombocytopenia) [redacted]. Ponadto w badaniu *Horai*, u jednego pacjenta doszło do zgonu w wyniku wystąpienia szoku krwotocznego (zdarzenie uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem).

Zaprzestanie leczenia w wyniku AEs odnotowano u 4 pacjentów (6%) w badaniu *MT 103-205*, w tym 2 pacj. w związku z AEs związanych z leczeniem, oraz w badaniu [redacted]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem - blinatumomab (*MT 103-205, RIALTO*)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	Wynik metaanalizy badań MT 103-205 i RIALTO % (95% CI)	Heterogeniczność
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	[redacted]	[redacted]	-	-
AEs prowadzące do	MT 103-205	2/70 (3)*	[redacted]	[redacted]

całkowitego zaprzestania leczenia				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia				
Ogółem	MT 103-205	70/70 (100)		
Ogółem ≥ 3 stopnia	MT 103-205	61/70 (87)		
Ogółem ≥ 4 stopnia			-	-
Ciężkie AEs			-	-
AEs prowadzące do zgonu	MT 103-205	6/70 (7)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	MT 103-205	10/70 (14)		
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia	MT 103-205	4/70 (6)		
*Obliczono na podstawie dostępnych danych				

W badaniu *MT 103-205* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs), niezależnie od związku przyczynowego, były: gorączka (80% pacj.), anemia (41%), nudności (33%) oraz ból głowy (30%). Natomiast w badaniu

(szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli 10 str. 39 AKL wnioskodawcy).

Ponadto, najczęściej występującymi AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 zaistniałymi w okresie leczenia były w badaniu *MT 103-205* – anemia (36% pacj.), trombocytopenia (21%), gorączka neutropeniczna, hipokaliemia i neutropenia (po 17%), wzrost aminotransferazy alaninowej (16%); w badaniu ; w badaniu *Horai* – gorączka neutropeniczna (55,6%), neutropenia, spadek liczby płytek krwi i gorączka (po 44,4%). Wśród AEs związanych z zastosowanym leczeniem w badaniu

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli 11 w rozdz. 4.3.3 AKL wnioskodawcy na str. 45.

Blinatumomab vs Ida-FLA

Szczegółowe dane dot. bezpieczeństwa stosowania Ida-FLA opisane są w rozdz. 5.3 AKL wnioskodawcy na str. 50-53.

Dane dotyczące dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu przedstawione są w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7 na str. 57-60.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe, zakażenia - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone;
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia ;
- Zaburzenia układu immunologicznego: zespół uwalniania cytokin;
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, drżenie;
- Zaburzenia serca: tachykardia;
- Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie;
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel;
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból pleców, ból kończyny;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, dreszcze, obrzęk;
- Badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie stężenia immunoglobulin;
- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcje związane z infuzją.

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

- Zaburzenia neurologiczne - Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem Blincyto.
- Zakażenia - U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U dorosłych pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2 . Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Blincyto u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone.
- Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję - Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień ≥ 4 .) u pacjentów otrzymujących Blincyto. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu Blincyto. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń.
- Zespół rozpadu guza - Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień ≥ 4 .) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących Blincyto. Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem Blincyto, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawczych (takich jak allopuryinol lub rasburykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi

zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto.

- Zapalenie trzustki - Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt Blincyto w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki.

Pozostałe specjalne ostrzeżenia dotyczą: neutropenii i gorączki neutropenicznej, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zapobiegania ciąży, szczepień ochronnych, substancji pomocniczych o znanym działaniu, błędnego podania leku, leukoencefalopatii, w tym postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania blinatumomabu na stronach: URPL, EMA, FDA, MHRA oraz UMC (ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono 11.12.2018 r.). Wnioskodawca podaje następujące informacje odnalezione w wyniku wyszukiwania:

- EMA z 2015 roku – informację o umieszczeniu produktu leczniczego Blincyto na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem;
- MHRA, URPL z 2016 roku – raporty o tej samej treści, wskazujące, iż „po zastosowaniu produktu leczniczego Blincyto zarówno w trakcie badań klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów wystąpiły przypadki zapalenia trzustki z zagrożeniem życia lub prowadzące do zgonu. Zaznaczono jednak, iż terapie z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów mogły także przyczynić się do wystąpienia zapalenia trzustki.” (Szczegółowy opis znajduje się na str. 68 AKL);
- raport EMA dot. zdarzeń niepożądanych z 2016 r. – „Z raportu wynika, iż łącznie zgłoszono 452 zdarzenia, które wystąpiły u 174 dzieci.” (Szczegółowy opis znajduje się na str. 68-69 AKL).

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 4.10.2019 oraz 06.11.2019, nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących binatumomabu na stronach URPL, FDA oraz EMA.

Szczegółowe dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy na str. 31-70.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Blincyto w populacji pediatrycznych pacjentów od 1 r. ż. z oporą na leczenie lub nawrotową ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19. Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Blincyto wskazał ma podstawie

Najważniejszym ograniczeniem przeglądu jest brak badań porównujących ocenianą technologię do technologii alternatywnej. Dostępne są jedynie trzy badania jednoramienne dla Blincyto, zagregowano wyniki dla dwóch badań (*MT 103-205, RIALTO*)

Dla wybranego komparatora odnaleziono jedynie badania o niskiej jakości, tj. retrospektywne serie przypadków, dodatkowo w badaniach tych populacja była szersza niż określona we wnioskowanym programie lekowym i tylko część pacjentów odpowiadała wnioskowanej populacji. Ostatecznie z powodu braku dowodów o wyższej jakości, zdecydowano się przedstawić wyniki dla wybranych 11 pacjentów, pasujących charakterystyką do przedmiotowego wskazania. Przedstawione porównanie wskazuje na istotną wyższość blinatumomabu nad Ida-FLA w zakresie długości przeżycia całkowitego. Blinatumomab również miał uzyskanych CR i przeprowadzonych allo-HSCT wśród pacjentów, oraz częściowych remisji w porównaniu do Ida-FLA, jednak wnioskodawca stwierdza, że brak spójności w definiowaniu remisji pomiędzy badaniami dla obu interwencji nie pozwala na wykonanie porównania pośredniego. Porównanie obu technologii przez wnioskodawcę miało charakter pogładowy.

W wyniku wyszukiwania zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji nie odnaleźli opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

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

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Blincyto (blinatumomab) stosowanym w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Porównywane interwencje

Porównano blinatumomab ze schematem chemioterapii Ida-FLA.

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na minimalne różnice między perspektywą wspólną i płatnika publicznego uznano ją za tożsamą z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

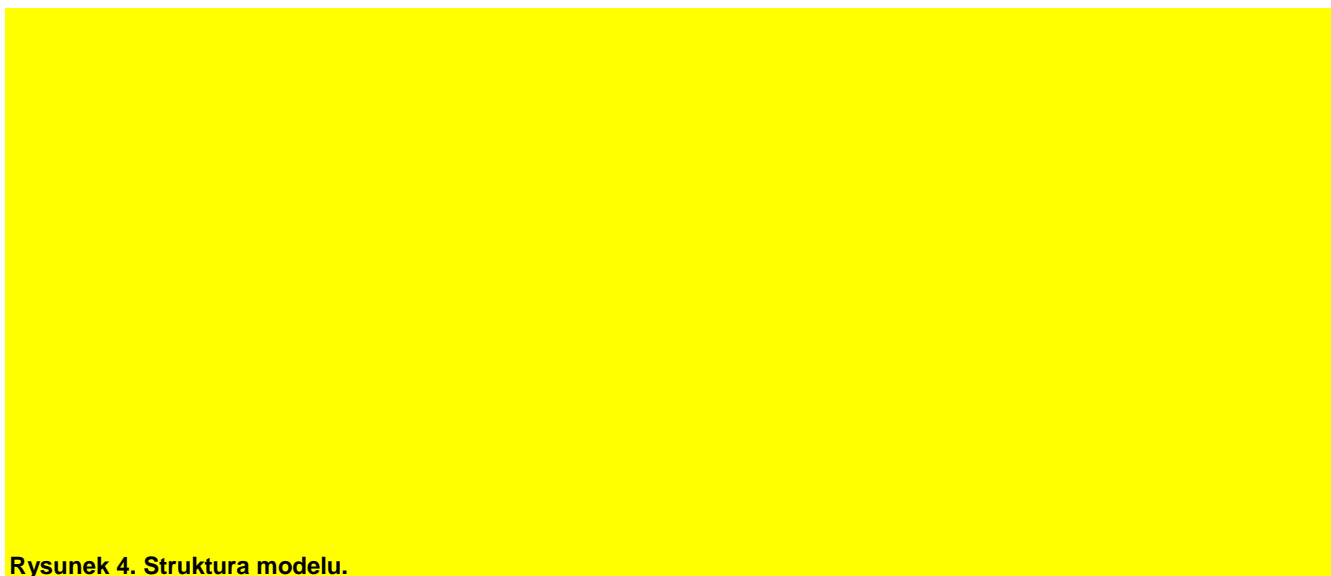
Dożywotni horyzont czasowy, przyjęto maksymalną długość życia na poziomie 80 lat.

[Redacted]

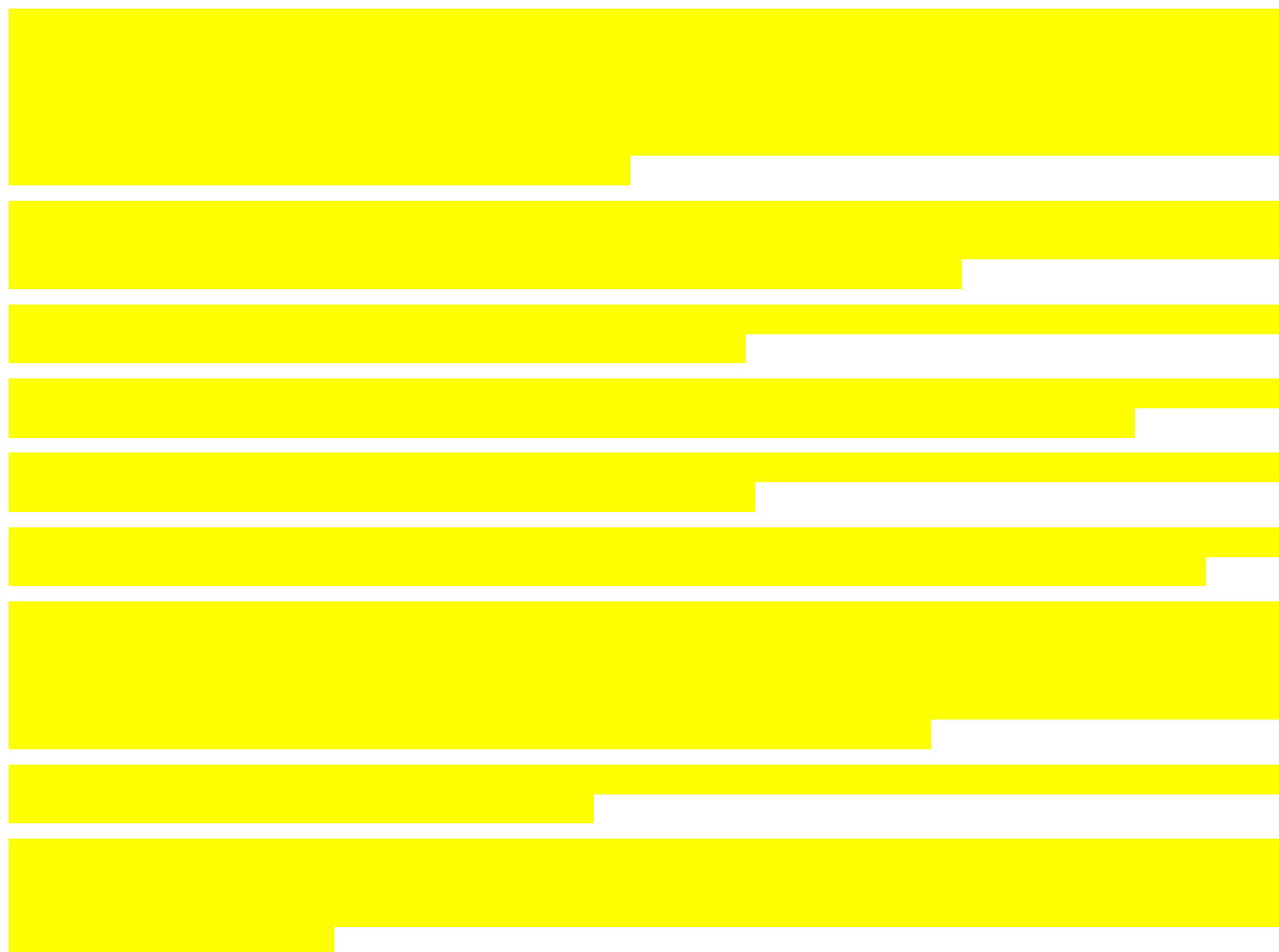
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Rysunek 4. Struktura modelu.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu względem Ida-FLA były badania *MT103-205* i *RIALTO*.

Dla pozostałych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury.

Użyteczności stanów zdrowia:

- z uwagi na brak publikacji dotyczącej populacji pediatrycznej przyjęto dla populacji dorosłych,
- w zakresie stanu odpowiadającemu rozpoczęciu leczenia przyjęto na podstawie wyników badania
- dla pozostałych stanów modelu przyjęto wartości odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, jako wartości opublikowane, tj. na podstawie publikacji *Aristedes 2015*, *Lis 2012* i *Golicki 2017*.

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry dotyczące OS i RFS.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków blinatumomabu i Ida-FLA;
- koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT);
- koszt opieki paliatywnej.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

Tabela 24. Zestawienie wejściowych parametrów kosztowych modelu.

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych
1	Cena hurtowa produktu leczniczego Blincyto za opakowanie jednostkowe	Wariant bez RSS: Wariant z RSS:	Dane wnioskodawcy
2	Koszt jednostkowy Ida-FLA	4 405,35 PLN /cykl	W oparciu o polską praktykę kliniczną (tj. komunikaty DGL, ; badanie <i>MT103-205</i> ; badanie <i>RIALTO</i>)
3	Koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem	/ całość świadczeń związanych z diagnostyką	Załącznik nr 5c do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ; Zarządzenie nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ; NFZ- Informator o zawartych umowach; Projekt wnioskowanego PL
4	Koszty hospitalizacji związanej z podaniem BLIN	540,80 PLN / osobodzień	Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 124/2018/DGL Prezesa NFZ
5	Koszty hospitalizacji związanej z podaniem Ida-FLA	1-3 dzień: 865,28 PLN / osobodzień Dzień 4. i kolejny: 811,20 PLN / osobodzień	Załącznik 1e do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ
6	Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN		badanie <i>MT103-205</i> ; badanie <i>RIALTO</i>
7	Średnia liczba cykli: Ida-FLA		

8	Koszty monitorowania leczenia: BLIN	145,20 PLN / cykl leczenia	Projekt wnioskowanego PL; Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ; Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ; Zarządzenie nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ; NFZ - Informator o zawartych umowach
9	Koszty monitorowania leczenia: Ida-FLA	270,40 PLN / miesiąc terapii	NFZ - Informator o zawartych umowach; Załącznik 1j do Zarządzenia nr 102/2018/DGL
10	Koszty związane z allo-HSCT - koszty leczenia początkowego; uwzględnia: diagnostykę potencjalnego dawcy narządów bez pobrania oraz przeszczepienie	241 280,30 PLN / przeprowadzenie allo-HSCT	w oparciu o koszty jednostkowe związane z przeprowadzeniem allo-HSCT (szczegóły rozdział 2.3.10.6, str. 32 AE wnioskodawcy)
11	Koszty związane z allo-HSCT - koszty łączne w miesiącach 1-6	16 479,01 PLN	w oparciu o koszty jednostkowe związane z przeprowadzeniem allo-HSCT (szczegóły rozdział 2.3.10.7, str. 34 AE wnioskodawcy)
12	Koszty związane z allo-HSCT - koszty łączne w mies. 7-12	5 660,17 PLN	
13	Koszty związane z allo-HSCT - koszty łączne w mies. 13-24	10 360,65 PLN	
14	Koszty związane z allo-HSCT - koszty roczne po 24. miesiącu	9 384,95 PLN	
15	Całkowity koszt leczenia w przypadku oporności na leczenie BLIN / Ida-FLA oraz w przypadku nawrotu choroby	42 831,60 PLN	w oparciu o wycenę grupy JGP P48 wg zarządzenia Prezesa NFZ (tj. Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ i Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ)
16	Całkowity koszt opieki paliatywnej	3 708,54 PLN	Hospicjum.pl. Przewodnik dla opiekunów rodzinnych; Załącznik nr 1 do Zarządzenia 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29.06.2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.; Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci. Sprawozdanie z działalności 2017.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca założył, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon. Dopuszczono również użyteczności mniejsze od 0, odpowiadające stanom zdrowia „gorszymi niż śmierć”.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 25. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia.

Użyteczności stanów zdrowia	Wartość	Źródło/uwagi
Rozpoczęcie leczenia (pierwsze 12 tygodni w modelu)		
Odpowiedź na leczenie	0,86	<i>Aristedes 2015</i> Stan: remisja całkowita
Oporność na leczenie / nawrót choroby	0,30	<i>Aristedes 2015</i> Stan: choroba postępująca
Przejście do stanu zgon	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,04	<i>Aristedes 2015, Lis 2012</i> Różnica między stanami nawrót choroby i opieką paliatywną
Populacja wyleczona (w modelu od 5. roku)	W populacji pacjentów uznanych za wyleczonych przyjęto użyteczność odpowiadającą polskiej populacji ogólnej (AE Wnioskodawcy – Tabela 29)	<i>Golicki 2017</i> (użyteczność w populacji ogólnej Polski)

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy NFZ, w związku z powyższym odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR oraz ICER uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 26. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy

Wyniki	Wartość [PLN]	
	Z RSS	Bez RSS
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Blincyto		
Koszty [PLN]		
LY		
QALY		
CUR		
CER		
Schemat chemioterapii Ida-FLA		
Koszty [PLN]		
LY		
QALY		
CUR		
CER		
Wyniki inkrementalne		
Koszty [PLN]		
LY		
QALY		
ICUR [PLN/QALY]		
ICER [PLN/LY]		

Stosowanie terapii lekiem Blincyto w miejsce schematu chemioterapii Ida-FLA wiąże się z [redacted] [redacted] Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS.

Współczynnik CUR dla Blincyto oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS, natomiast współczynnik CUR dla komparatora na [redacted] z RSS i bez RSS.

Współczynnik CER dla Blincyto oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS, natomiast współczynnik CER dla komparatora na [redacted] z RSS i bez RSS.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące wymodelowanych efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Tabela 27. Zestawienie efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy

Parametr	Blincyto	Schemat chemioterapii Ida-FLA	Wartość inkrementalna
Lata życia skorygowane o jakość - QALY (zdyskontowane)			
Rozpoczęcie terapii			
Odpowiedź na leczenie			
Oporność / nawrót choroby			
Wyleczenie			
Łącznie			
Lata życia - LY (zdyskontowane)			
Rozpoczęcie terapii			
Odpowiedź na leczenie			
Oporność / nawrót choroby			
Wyleczenie			
Łącznie			

Tabela 28. Zestawienie kosztów, analiza podstawowa wnioskodawcy - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Koszty różniące	Blincyto (z RSS/bez RSS) [PLN]	Schemat chemioterapii Ida-FLA [PLN]	Wartość inkrementalna (z RSS/bez RSS) [PLN]
Całkowity koszt różniący terapii			
Koszt leku			
Koszt podania (hospitalizacja)			
Koszty łączne leku i podania			
Koszt Allo-SCT			
Koszt następnej linii leczenia			
Koszt opieki terminalnej			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania BLIN, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania BLIN zamiast komparatora jest równy progowi¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Blincyto,

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej nie włączono randomizowanych badań klinicznych, które wykazałyby wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BLIN) nad komparatorem (schemat chemioterapii Ida-FLA), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Stąd poniżej

Wnioskodawca wykonał również analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartości urzędowych cen zbytu produktu leczniczego Blincyto, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wyniosły w wariancie z RSS:

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje (1 000) dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z przyjętych rozkładów prawdopodobieństwa. Po przeprowadzeniu 1 000 symulacji obliczono prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie był wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tabela 29. Parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych

¹ 147 024 zł

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości, wnioskodawca testował zmienne wartości następujących parametrów:

- Cena hurtowa produktu leczniczego Blincyto za opakowanie jednostkowe
- Koszt jednostkowy Ida-FLA
- Koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia blinatumomabem
- Koszty hospitalizacji związanej z podaniem BLIN i Ida-FLA
- Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN
- Średnia liczba cykli: Ida-FLA
- Koszty monitorowania leczenia: BLIN oraz Ida-FLA
- Koszty związane z allo-HSCT: koszty leczenia początkowego (uwzględnia: diagnostykę potencjalnego dawcy narządów bez pobrania oraz przeszczepienie), koszty łączne w miesiącach 1-6, 7-12, 13-24 oraz koszty roczne po 24. miesiącu
- Całkowity koszt leczenia w przypadku oporności na leczenie BLIN / Ida-FLA oraz w przypadku nawrotu choroby
- Całkowity koszt opieki paliatywnej
- Rozpoczęcie leczenia (pierwsze 12 tygodni w modelu)
- Odpowiedź na leczenie
- Oporność na leczenie / nawrót choroby
- Przejście do stanu zgon
- Populacja wyleczona (w modelu od 5. roku)
- Charakterystyka wyjściowa pacjentów
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: BLIN i Ida-FLA

- Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: BLIN i Ida-FLA
- OS i RFS: BLIN i Ida-FLA
- Miesiąc życia, od którego w modelu pacjenci zostają uznani za wyleczonych
- Wskaźnik wzrostu prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej
- Stopy dyskontowe
- Horyzont czasowy w modelu

Z uwagi na obszerność danych odstąpiono od ich zamieszczania w niniejszej analizie, szczegółowe dane zamieszczono w Tab. 30 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej – w każdym ze scenariuszy rozważanych w deterministycznej analizie wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności (147 024 PLN/QALY). Najwyższy wynik – [redacted] – osiągnięto przy horyzoncie czasowym na poziomie 20 lat. Również wartości współczynników CUR i CER interwencji ocenianej były niższe od wartości tych współczynników w ramieniu komparatora.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. 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 dożywności (maks. długość życia 80 lat)
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	Deterministyczna i probabilistyczna

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych zostały dobrze uzasadnione.

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

Konstrukcję modelu należy uznać za prawidłową.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wynik analizy miało przyjęcie horyzontu czasowego na poziomie 20 lat. Wielkość parametru ICER jednak nie przekroczyła aktualnego progu opłacalności.

Wartości przyjęte przez wnioskodawcę dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów należy uznać za prawidłowe.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. W niektórych przypadkach, z powodu brak alternatywnych danych, przyjmowano wartości arbitralnie. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych

Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu, wnioskodawca przeprowadził jego **walidację wewnętrzną** poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Analitycy Agencji również nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

W ramach **walidacji konwergencji**, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia blinatumomabem w populacji dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia. Wnioskodawca odnalazł 2 analizy ekonomiczne: *Lin 2018* oraz *pCODR 2017*. Szczegółowe informacje na temat tych analiz zamieszczono w rozdziale 5.4. Komentarz Agencji.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem.

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. Nie zidentyfikowano ponadto istotnych zmian w cenach czy strukturze grup limitowych w okresie od złożenia wniosku refundacyjnego do przekazania niniejszej AWA. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia blinatumomabem w populacji dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia. Wnioskodawca odnalazł 2 analizy ekonomiczne: *Lin 2018* oraz *pCODR 2017*.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 31. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji pediatrycznej

	pCODR 2017	Lin 2018
Populacja	Pacjenci pediatryczni z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia (Ph-).	Pacjenci pediatryczni z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną
Porównywane technologie medyczne	blinatumomab vs standardowa terapia („ <i>standard of care</i> ”).	tisagenlecleucel (Kymriah) w porównaniu z blinatumomabem, kłofarabiną w monoterapii oraz kłofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem
Charakterystyka populacji uwzględnione w modelu	Zgodna z badaniem MT103-205.	Niejednolita: Tisagenlecleucel, kłofarabina – bez rozróżnienia na status chromosomu Philadelphia Blinatumomab – Ph-
Rodzaj analizy	CUA i CEA	CUA i CEA
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.	Model Markowa.
Komparator	W oparciu o dane panelu ekspertów nie ma jednego zaakceptowanego i obowiązującego standardu opieki dla pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia (Ph-). W AE wykorzystano komparator w oparciu o dane historyczne z przebiegu terapii,	blinatumomab, kłofarabina w monoterapii oraz kłofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem

	pCODR 2017	Lin 2018
	wykorzystując badanie 20140228 (standardowa terapia uwzględniająca chemioterapie wielolekowe; wymieniono następujące protokoły: UK R3 ALL, COG-AALL 1331, COG-AALL 0031).	
Perspektywa	Kanadyjski płatnik za świadczenia zdrowotne („Canadian health care payer”). Koszty aktualne dla 2016 r.	Stany Zjednoczone Ameryki
Horyzont	Dożywni (95 lat)	Horyzont (nie sprecyzowano)
Schemat modelu	Trzy różne stany zdrowia obejmowały: remisję (całkowita remisja), choroba progresująca (z uwzględnieniem: choroby progresującej, aplastycznych zmian w szpiku kostnym lub remisji częściowej) i Zgon. Pacjentów, którzy przeżyli 60 miesięcy w fazie leczenia, uznano za wyleczonych (stan „Wyleczenie”).	Model zawiera następujące stany: leczenie rozpoczynające, remisja, nawrót lub oporność, remisja po przeszczepieniu, nawrót po przeszczepieniu, wyleczenie, zgon.
Użyteczności	<i>Aristides 2015</i>	Przegląd literatury (m.in. <i>van Litsenburg 2013, Furlong 2012, Delea 2017</i>)
Dane kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> blinatumomab: badanie MT103-205 (faza badania: 1 i 2) standardowa terapia („standard of care”): badanie 20140228 	<ul style="list-style-type: none"> blinatumomab: <i>Stackelberg 2016</i> klofarabina w monoterapii: <i>Jeha 2006</i> klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem: <i>Hijya 2009</i>
Wyniki	<p>Analiza wnioskodawcy</p> <p>Inkrementalne lata życia: 4,98 LY (stan „Remisja”: 0,85 LY; „Progresja choroby”: -0,05 LY; „Wyleczenie”: 4,19 LY)</p> <p>Inkrementalne lata życia skorygowane o jakość: 4,26 QALY (stan „Remisja”: 0,68 QALY; „Progresja choroby”: -0,02 QALY; „Wyleczenie”: 3,60 QALY)</p> <p>Inkrementalne koszty: \$67 913</p> <p>ICUR: \$15 940 /QALY</p> <p>Obliczenia pCODR</p> <p>Wartości minimalna oraz maksymalna ICUR: \$6 577 /QALY to \$100 948 / QALY.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Tisagenlecleucel <ul style="list-style-type: none"> 40% 5-year relapse-free survival rate 20,6 LY; 8,74 QALY; \$ 599 000 20% 5-year relapse-free survival rate 12,30 LY; 5,50 QALY; \$ 573 000 0% 5-year relapse-free survival rate 5,95 LY; 2,96 QALY; \$ 548 000 Bridge to transplantation 14, LY; 5,92 QALY; \$ 713 000 Blinatumomab: 8,55 LY; 3,57 QALY; \$ 282 000 Klofarabina w skojarzeniu: 8,55 LY; 3,52 QALY; \$ 374 000 Klofarabina w monoterapii: 7,60 LY; 3,12 QALY; \$ 314 000
Wnioski z analizy	<ul style="list-style-type: none"> głównym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących blinatumomab z komparatorem; mała liczba pacjentów leczonych blinatumomab w badaniu klinicznym może wpływać na precyzję oszacowań i wniosków. 	Tisagenlecleucel może być opłacalny pod warunkiem obniżenia ceny.
Rekomendacja końcowa z oceny raportu HTA	Rekomenduje się refundację blinatumomabu w populacji pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia (Ph-) po co najmniej 2. nawrocie, po nawrocie poprzedzonym przeszczepieniem alloHSCT lub w przypadku oporności na leczenie. Rekomendacja jest warunkowa: warunkiem jest obniżenie ceny gwarantujące uzyskanie kosztowej efektywności na akceptowalnym poziomie w świetle niepewności klinicznych danych wejściowych.	Nie dotyczy

Praca pCODR 2017 jest raportem z oceny analizy ekonomicznej badającej opłacalność blinatumomabu (produkt leczniczy Blincyto) w populacji pacjentów pediatrycznych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia (Ph-). Analiza ekonomiczna została dostarczona przez Amgen Canada. W pracy pCODR 2017 wykorzystano skuteczność z badania MT 103-205 dla blinatumomabu oraz z badania 20140228 dla standardowej terapii (zdefiniowanej jako całe spektrum terapii stosowanych w praktyce klinicznej). W pracy pCODR 2017 podano jedynie wyniki inkrementalne, które wyniosły: 4,98 LY oraz 4,26 QALY.

W pracy pCODR 2017 nie podano szczegółów modelowania i danych wejściowych do modelu, wobec czego nie jest możliwe określenie źródeł różnic w porównaniu z wynikami niniejszej analizy.

Praca Lin 2018 jest analizą ekonomiczną, w której oceniono opłacalność tisagenlecleucelu (produkt leczniczy Kymriah) w porównaniu ze stosowanymi w warunkach amerykańskich (Stany Zjednoczone Ameryki)

blinatumomabem, klofarabiną w monoterapii oraz klofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem. Rozważaną populacją była populacja pediatryczna z oporną na leczenie albo nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B. W pracy tej nie ujęto zatem populacji uwzględnionej w niniejszej analizie ekonomicznej w zakresie statusu chromosomu Philadelphia; pomimo powyższego w pracy Lin 2018 modelowanie dla blinatumomabu przeprowadzono w oparciu o wyniki badania w populacji z badania *Stackelberg 2016*, tj. populacji ściśle zgodnej z populacją ujętą w niniejszej analizie ekonomicznej. Wobec powyższego wyniki inkrementalne uzyskane w pracy Lin 2018 należy interpretować ostrożnie. W analizie ekonomicznej *Lin 2018*

. Różnica mogła wynikać z różnic w horyzoncie czasowym (w *Lin 2018* horyzont mógł być dłuższy, aczkolwiek nie podano dokładnej długości horyzontu wyrażonej w latach), różnic w dyskontowaniu (3% w *Lin 2018* vs 3,5% w niniejszej analizie) oraz różnic w użytecznościach. Różnica w latach życia () mogła wynikać z różnic w długości horyzontu czasowego.

Ograniczenia wg wnioskodawcy i Agencji

- nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących blinatumomab z Ida-FLA (ani z jakimkolwiek innym komparatorem). Wobec powyższego w modelu wykorzystano wyniki z badań klinicznych odrębnych dla blinatumomabu oraz Ida-FLA.
- w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych ani w ramieniu blinatumomabu, ani Ida-FLA. Jak wykazano w analizie klinicznej zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym blinatumomabem występujące w co najmniej 3. stopniu ciężkości generalnie występowały sporadycznie (u mniej niż 5% pacjentów). W przypadku zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia odsetki były wyższe (gorączka neutropeniczna wystąpiła u 56% chorych). Z drugiej strony dla Ida-FLA zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. ciężkości dochodziły do 92% (zapalenie jamy ustnej), przy czym dla zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych nie podano informacji o stopniu ciężkości. Wobec bardzo dużych niejasności związanych ze stopniem ciężkości zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia Ida-FLA, zdecydowano o nieuwzględnieniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych jest założeniem korzystnym dla którejkolwiek z opcji terapeutycznych.
- koszty jednostkowe oszacowano w oparciu o najwiarygodniejsze polskie dane źródłowe. Jako że, przebieg leczenia poszczególnych pacjentów jest zindywidualizowany i uwzględnia uwarunkowania dla konkretnego pacjenta, w ramach analizy wrażliwości testowano bardzo szeroki zakres zmienności (najczęściej zakres: $\pm 50\%$ w stosunku do wartości średniej z analizy głównej).
- w modelu przyjęto, że od 60 miesiąca życia (mierząc od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem i Ida-FLA) pacjentom, którzy dożyli do tego momentu zostanie przypisane prawdopodobieństwo zgonu równe z populacji ogólnej, gdyż można przyjąć, że pacjenci ci zostali wyleczeni (co następuje w efekcie przeprowadzonego przeszczepienia allo-HSCT). Założenie o wyzdrowieniu części chorych jest akceptowalnym założeniem w analizach ekonomicznych dotyczących ALL, przy czym można rozważyć zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu w porównaniu do populacji ogólnej. W analizie wrażliwości przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu zostanie zwiększone 4-krotnie oraz 9-krotnie. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej (blinatumomab pozostawał opłacalny).
- wykorzystanie użyteczności wyznaczonych w populacji dorosłych (badanie , *Aristedes 2015*). W analizie kanadyjskiej *pCODR 2017* oceniającej opłacalność blinatumomabu również przyjęto użyteczność z publikacji *Aristedes 2015*.
- walidacja konwergencji: W pracy *pCODR 2017* nie podano szczegółów modelowania i danych wejściowych do modelu, wobec czego nie jest możliwe określenie źródeł różnic w porównaniu z wynikami niniejszej analizy.
- niemożliwość wykonania walidacji zewnętrznej modelu, ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Perspektywa

- płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Horyzont czasowy

- 2 lata (lata 2020-2021).

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab),
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) od stycznia 2020 roku, stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

W analizie wpływu na budżet założono, że blinatumomab

W analizie wpływu na budżet oprócz analizy podstawowej przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości polegającą na przyjęciu: minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, minimalne i maksymalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blincyto w 1. roku refundacji, danych dotyczących zużycia wyłącznie z badania MT 103-205 oraz wyłącznie z badania RIALTO, minimalnej i maksymalnej liczby przyjmowanych cykli leków ze schematu Ida-FLA oraz na uwzględnieniu kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów opieki paliatywnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja pacjentów, obejmująca wszystkich, u których wnioskowana technologia może być stosowana, została oparta o opublikowane, polskie dane epidemiologiczne, a w przypadku ich braku o dane



Uwzględnione kategorie kosztów są takie same jak w analizie ekonomicznej i zostały one opisane w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS: [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

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

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt Blincyto	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla Blincyto	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Ida-FLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla Ida-FLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszt Blincyto	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla Blincyto	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Ida-FLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla Ida-FLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt Blincyto	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla Blincyto	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Ida-FLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla Ida-FLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy vs istniejący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. 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	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
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	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zgodnie z założeniami wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet przyjęto, [redacted] [redacted] Nie przedstawiono danych na podstawie których oszacowano takie wartości stąd nie było możliwości weryfikacji tych założeń. [redacted] [redacted] Minimalna oraz maksymalna wartość przejścia rynku w 1. roku przyjętego horyzontu są testowane jako jedno z wariantów analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. <i>Ocena analityków Agencji</i> niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. <i>Ocena analityków Agencji</i> niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości polegającą na przyjęciu: minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, minimalne i maksymalne przejście rynku przez produkt leczniczy Blincyto w 1. roku refundacji, danych dotyczących zużycia wyłącznie z badania MT 103-205 oraz wyłącznie z badania RIALTO, minimalnej i maksymalnej liczby przyjmowanych cykli leków ze schematu Ida-FLA oraz na uwzględnieniu kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów opieki paliatywnej.

„?” - nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Produkt leczniczy Blincyto we wnioskowanym wskazaniu ma być dostępny w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę zapisu ustawy o refundacji (art. 14), analitycy uważają takie podejście za zasadne. Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w rozdziale 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji* niniejszej AWA.

Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej. Argumentacja wnioskodawcy jest w opinii analityków zgodna z zapisami ustawy o refundacji (art. 15) i zasadna na dzień złożenia wniosku. Nie mniej jednak zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 roku, od 01.07.2019 roku produkt leczniczy Blincyto jest finansowany ze środków publicznych (program lekowy *B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę*

limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)) w ramach grupy limitowej 1188.0, *Blinatumomab*. Szczegóły znajdują się w rozdziale 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji* niniejszej AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przy przyjęciu: minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, minimalne i maksymalne przejście rynku przez produkt leczniczy Blincyto w 1. roku refundacji, danych dotyczących zużycia wyłącznie z badania MT 103-205 oraz wyłącznie z badania RIALTO (dane dotyczące przyjętej powierzchni ciała oraz średniego odsetka pacjentów stosujących blinatumomab w 1. i 2. cyklu leczenia), minimalnej i maksymalnej liczby przyjmowanych cykli leków ze schematu Ida-FLA oraz na uwzględnieniu kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów opieki paliatywnej.

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Największy wpływ na zwiększenie się dodatkowych wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy osiągnięto w wariancie uwzględniającym maksymalną wielkość populacji docelowej:

- w wariancie bez RSS: [] w 1. roku refundacji oraz [] w 2. roku refundacji,
- w wariancie z RSS: [] w 1. roku refundacji oraz [] w 2. roku refundacji.

Największy wpływ na zmniejszenie się dodatkowych wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy osiągnięto w wariancie uwzględniającym dane jedynie z badania MT 103-205:

- w wariancie bez RSS: [] w 1. roku refundacji oraz [] w 2. roku refundacji,
- w wariancie z RSS: [] w 1. roku refundacji oraz [] w 2. roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza wrażliwości

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne – ANALIZA PODSTAWOWA				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – maksymalny wariant populacyjny				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – minimalny wariant populacyjny				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – maksymalne przejście rynku przez Blincyto w 1. roku refundacji				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – minimalne przejście rynku przez Blincyto w 1. roku refundacji				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – dane dotyczące zużycia zaczerpnięte wyłącznie z badania MT 103-205				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – dane dotyczące zużycia zaczerpnięte wyłącznie z badania RIALTO				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – minimalna liczba cykli ze schematu Ida-FLA				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – maksymalna liczba cykli ze schematu Ida-FLA				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne – uwzględnienie kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów opieki paliatywnej				
<i>Scenariusz nowy vs istniejący</i>	[]	[]	[]	[]

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 podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie ze wzrostem rocznych wydatków płatnika publicznego (w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji).

Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej co było zasadne na dzień złożenia wniosku (05.02.2019 r.), jednak od 1 lipca 2019 roku produkt leczniczy Blincyto (blinatumomab) jest już refundowany ze środków publicznych (program lekowy *B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)*) w ramach grupy limitowej 1188.0, *Blinatumomab*.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Blincyto (blinatumomab).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Blincyto. Proponowane rozwiązanie dotyczy potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce wynikających z podjęciem działań przez Ministra Zdrowia zmierzających do zwiększenia częstości stosowania tańszych odpowiedników, a co za tym idzie zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej oraz w konsekwencji obniżenia podstaw limitu finansowania w różnych grupach limitowych.

W celu przeprowadzenia oszacowań przyjęto założenia wymienione w AR wnioskodawcy na stronie 8.

W AR wnioskodawcy przedstawiono 3 scenariusze: pesymistyczny (zmiana produktu wyznaczającego podstawę limitu tylko w grupie 83.0, *Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego* na tańszy odpowiednik), bazowy (zmiany produktów wyznaczających podstawę limitu w różnych grupach limitowych – przy założeniu, że taka sytuacja w niektórych grupach może już mieć miejsce) oraz optymistyczny (zmiany produktów wyznaczających podstawę limitu we wszystkich grupach limitowych).

Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę wyniesie 8,5 mln złotych rocznie, łącznie 17 mln zł w dwóch latach.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że najwyższe szacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego (w wariantcie z przyjęciem maksymalnej populacji) wyniosą w wariantcie z RSS [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej. W niniejszym opracowaniu zestawiono najwyższe prognozowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego przedstawione w analizie wpływu na budżet ze scenariuszem pesymistycznym z analizy racjonalizacyjnej (wyniki analizy racjonalizacyjnej w scenariuszu bazowym oraz optymistycznym znajdują się w AR wnioskodawcy na stronach 10-11).

Tabela 36. Wyniki analizy racjonalizacyjnej, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

	1 rok	2 rok	Łącznie
Wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) we wnioskowanym wskazaniu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prognozowane oszczędności – scenariusz pesymistyczny	8,5	8,5	17,0
Różnica	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją blinatumomabu we wnioskowanym wskazaniu (wskazane w analizie racjonalizacyjnej oszczędności są wyższe niż maksymalne szacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego z analizy wpływu na budżet).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci, którzy przekazali opinię Agencji nie zgłosili uwag do zaproponowanej treści programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Blincyto we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.11.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „blincyto”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na rzadki charakter choroby oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Blincyto

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019 (Szkocja)	W monoterapii stosowania w leczeniu dzieci w wieku ≥ 1 . rż z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Ph i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym alloHSCT	Rekomendacja pozytywna Wniosek złożono w ramach procedury dla leków stosowanych „u schyłku życia” (eng. end of life) oraz ultrasierocych (eng. ultra-orphan) SMC uwzględniło korzyścią płynące z zaproponowanego mechanizmu RSS (eng. Patient Access Scheme), który poprawiał efektywność kosztową blinatumomabu.
pCODR 2017 (Kanada)	Leczenie pacjentów pediatrycznych z Ph-negatywną, nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B	Rekomendacja pozytywna odnośnie finansowania produktu leczniczego Blincyto, pod warunkiem poprawy wyników analizy CEA do poziomu akceptowalnego przez pERC. Leczenie blinatumomabem powinno być wdrożone jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym oraz u chorych, u których brak jest widocznych cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Jeden cykl leczenia blinatumomabem wynosi 4 tygodnie, z następującą przerwą wynoszącą 2 tygodnie. U chorych, u których po dwóch pełnych cyklach leczenia blinatumomabem wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, dopuszcza się możliwość podania trzech dodatkowych cykli leczenia, tak, aby łączna liczba cykli nie przekraczała pięciu. Pomimo istniejących ograniczeń w zakresie niepewności dotyczącej efektywności klinicznej blinatumomabu (brak badań RCT), Rada biorąc pod uwagę istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną dla tej niewielkiej liczbie populacji pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Blincyto w populacji dzieci i młodzieży życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia, ALL</i>) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i> i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek szpiku.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Blincyto jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym przypadku nie wskazano warunków / ograniczeń refundacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.09.2019, znak PLR.4600.203.2019 (data wpływu do AOTMiT 06.09.2019), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiolel. proszku + 1 fiolel. roztworu stabilizującego 10 ml, EAN: 05909991256371 w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (kod według klasyfikacji ICD-10: C91.0) są 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, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%.

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 ALL wynosi 75% wszystkich białaczek, podczas gdy u dorosłych tylko 20%. Zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 r.ż. Postaci wywodzące się z linii B występują z podobną częstością u obu płci i są częstsze u osób w wieku >60 lat, natomiast postaci T-komórkowe spotyka się 2-4 razy częściej u mężczyzn i u osób w młodszym wieku. Postać z chromosomem Filadelfia stanowi około 30% przypadków ALL; zachorowalność rośnie z wiekiem.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych [redacted] jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Blinicyto przyjmuje schemat chemioterapii Ida-FLA. Schemat ten składa się z następujących leków cytotoksycznych o działaniu antybiałaczkowym: idarubicyna, fludarabina i cytarabina. Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *MT 103-205* mediana czasu przeżycia wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 4,0; 11,8), a w czasie 24 miesięcy obserwacji zaobserwowano wystąpienie 48 zgonów (69%). [redacted]

Mediana OS dla BLIN wyniosła [redacted], natomiast w badaniach z użyciem Ida-FLA wyniosła ona [redacted]. Wynik porównania wskazuje, że stosowanie BLIN wiąże się z [redacted].

Przeżycie wolne od wznowy (RFS)

W badaniu *MT 103-205* mediana RFS wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,3; 7,6) a w czasie około 23 miesięcy obserwacji zaobserwowano wystąpienie 22 nawrotów wśród pacjentów z CR uzyskaną w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia. Oszacowany 6 miesięczny wskaźnik RFS choroby wynosi 42%. [redacted]

[redacted] Oszacowana mediana RFS dla populacji z obu badań (168 pacjentów) wynosi [redacted].

W badaniach dotyczących komparatora, podano jedynie informację, że wznowa choroby była przyczyną zgonów u 3/11 (27%) pacjentów, nie było możliwe porównanie dwóch interwencji.

Remisja choroby

W badaniu *MT 103-205* w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia CR uzyskano u 27 (39%) pacjentów, częściową remisję uzyskano u czterech (6%) pacjentów, hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego u dwóch (3%) pacjentów, a progresja choroby wystąpiła u 10 (14%) pacjentów. [redacted]

W badaniu *Horai* CR definiowaną jako szpik M1 ($\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym, w trakcie dwóch cykli leczenia indukcyjnego) uzyskano u pięciu (55,6%) pacjentów. Agregacja wyników z badań *MT 103-205*, *RIALTO* wykazała, że CR uzyskano [redacted] częściową remisję [redacted], hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego zaobserwowano [redacted], a progresja miała miejsce [redacted].

Blinatumomab również miał [redacted] uzyskanych CR i [redacted] przeprowadzonych allo-HSCT wśród pacjentów, oraz [redacted] częściowych remisji w porównaniu do Ida-FLA, jednak wnioskodawca stwierdza, że brak spójności w definiowaniu remisji pomiędzy badaniami dla obu interwencji nie pozwala na wykonanie porównania pośredniego.

Odpowiedź molekularna MRD

W badaniu *MT 103-205* odpowiedź molekularną MRD zaobserwowano u 14 (52%) pacjentów, w tym u 13 (48%) pacjentów uzyskało odpowiedź w ciągu 15 dni pierwszego cyklu leczenia (u wszystkich pacjentów odpowiedź MRD była całkowita). W badaniu *RIALTO* odpowiedź molekularna MRD wystąpiła u [redacted] w badaniu *Horai* u jednego (20%) pacjenta. Agregacja wyników z badań *MT 103-205*, *RIALTO* wykazała, że molekularna odpowiedź MRD wystąpiła u [redacted].

W odnalezionych badaniach dla Ida-FLA nie raportowano występowania odpowiedzi MRD, którzy uzyskali CR choroby.

Przeszczepienie allo-HSCT

Zarówno a badaniu *MT 103-205* jak i *RIALTO* odsetek pacjentów u których wykonano allo-HSCT wyniósł [redacted] (u 24 [redacted] pacjentów odpowiednio), natomiast u chorych u których uzyskano CR odsetek allo-HSCT odpowiednio u 13 (48%) oraz [redacted] pacjentów. Agregacja wyników z badań *MT 103-205*, *RIALTO* wykazała, że allo-HSCT wykonano u [redacted] w populacji ogólnej, oraz u [redacted] w populacji pacjentów z CR.

Przeszczepienie allo-HSCT wykonano u [redacted] odsetka pacjentów leczonych blinatumomabem [redacted] niż u pacjentów leczonych Ida-FLA [redacted].

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane które wystąpiły w okresie leczenia zaobserwowano u 100% [redacted] pacjentów, w tym AEs w stopniu ≥ 3 u 87% oraz [redacted] w badaniach *MT 103-205* [redacted]. AEs prowadzące do zgonów obserwowano u 6 pacjentów w badaniu *MT 103-205* (z przyczyn: niewydolność wielonarządowa u 2 pacjentów, sepsa, infekcja grzybicza, niewydolność oddechowa oraz trombocytopenia) [redacted]. Zaprzestanie leczenia w wyniku AEs odnotowano u 4 pacjentów (6%) w badaniu *MT 103-205*, w tym 2 pacj. w związku z AEs związanych z leczeniem, oraz w badaniu [redacted].

W badaniu *MT 103-205* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs), niezależnie od związku przyczynowego, były: gorączka (80% pacj.), anemia (41%), nudności (33%) oraz ból głowy (30%). Natomiast w badaniu [redacted].

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Stosowanie terapii lekiem Blincyto w miejsce schematu chemioterapii Ida-FLA wiąże się z [redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS.

Współczynnik CUR dla Blincyto oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS, natomiast współczynnik CUR dla komparatora na [redacted] z RSS i bez RSS.

Współczynnik CER dla Blincyto oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS, natomiast współczynnik CER dla komparatora na [redacted] z RSS i bez RSS.

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania BLIN, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania BLIN zamiast komparatora jest równy progowi², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Blincyto, tj. [REDACTED]

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej nie włączono randomizowanych badań klinicznych, które wykazałyby wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BLIN) nad komparatorem (schemat chemioterapii Ida-FLA), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał również analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartości urzędowych cen zbytu produktu leczniczego Blincyto, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wyniosły w wariancie z RSS: [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab),
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) od stycznia 2020 roku, stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego:

- w wariancie bez RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji,
- w wariancie z RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przy przyjęciu: minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, minimalne i maksymalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blincyto w 1. roku refundacji w scenariuszu nowym, danych dotyczących zużycia wyłącznie z badania MT 103-205 oraz wyłącznie z badania RIALTO (dane dotyczące przyjętej powierzchni ciała oraz średniego odsetka pacjentów stosujących blinatumomab w 1. i 2. cyklu leczenia), minimalnej i maksymalnej liczby przyjmowanych cykli leków ze schematu Ida-FLA oraz na uwzględnieniu kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów opieki paliatywnej.

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Największy wpływ na zwiększenie się dodatkowych wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie analizy osiągnięto w wariancie uwzględniającym maksymalną wielkość populacji docelowej:

- w wariancie bez RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji,
- w wariancie z RSS: [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti, którzy przekazali opinię Agencji nie zgłosili uwag do zaproponowanej treści programu lekowego.

² 147 024 zł

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne: szkocką SMC z 2019 r. oraz kanadyjską pCODR z 2017 r. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na rzadki charakter choroby oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W analizie BIA nie wykorzystano aktualnych na dzień złożenia wniosku refundacyjnego komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (§2 Rozporządzenia). Dla celów oszacowania kosztu schematu Ida-FLA wykorzystano z danych m.in. za 2018 rok, za okres styczeń-wrzesień, podczas gdy przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, dnia 22.01.2019 roku, na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia opublikowano dane z 2018 roku za okres styczeń-październik.	TAK	Bez uwag
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AK wnioskodawcy, dla punktu końcowego przeszczenie komórek krwiotwórczych szp ku kostnego, nie przedstawiono wyników w postaci tabelarycznej.	TAK	Bez uwag
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag
Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera opisu założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, tymczasem w AK wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, tymczasem w AK wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie, AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia) – m. in. brak uzasadnienia dla scenariusza dotyczącego wystąpienia prawdopodobieństwa zgonu (przyjęto wzrost 4 i 9-krotny).	TAK	Bez uwag
AE jest przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia) – w przedłożonej AE przedstawiono jedynie perspektywę NFZ.	TAK	Bez uwag
Analiza BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono wskazania: leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%, które zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków decyzją z dnia 18.01.2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/blinicyto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf), tzn. przed datą złożenia wniosku refundacyjnego.	TAK	Bez uwag
Dane bibliograficzne niektórych wykorzystanych publikacji nie są zapisane z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia), tj. pozycja 31. oraz 33. w APD wnioskodawcy, pozycja 15. i 20. w AKL wnioskodawcy, pozycja 45. w AE wnioskodawcy oraz pozycja 2. w AR wnioskodawcy zawierają niepełne dane bibliograficzne.	TAK	Bez uwag

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Agencja nie zidentyfikowała niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bengoa 2017	Bengoa Y, et al. FLAG Regimen with or without Idarubicin in Children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish Pediatric Hematology Center. <i>Turk J Haematol.</i> 2017; 34(1): 46-51
Horai (Horibe 2018)	Horibe K, et al. A phase 1b study of blinatumomab in Japanese children with relapsed/refractory (r/r) B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2018; 65(Supplement 2): S121
MT 103-205	Gore 2018
	von Stackelberg 2017
RIALTO	Locatelli 2018a
Tavil 2010	Tavil B, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (flag-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: The Hacettepe Experience. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 2010; 27(7): 517-28
Yalman 2000	Yalman N, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia, <i>Turk J Pediatr.</i> 2000; 42(3): 198-204
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2020 – May 30, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf (ostatni dostęp: 22.10.2019)
NCI 2019	PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 08/06/2019. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq (ostatni dostęp: 22.10.2019)
pCODR 2017	pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Blinatumomab (Blinicyto) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. August 23, 2017. https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. Blinatumomab (Blinicyto) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. August 23, 2017. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_eqr.pdf , (data dostępu: 06.11.2019 r.) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation. 2017. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_rec.pdf , (data dostępu: 06.11.2019 r.)
SMC 2019	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Blinatumomab 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for infusion (Blinicyto®) Amgen Europe B.V., 8 March 2019. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4315/blinatumomab-blinicyto-abbreviated-final-march-2019-for-website.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Pozostałe publikacje	
Aristides 2015	Aristides M, Barlev A, Barber B, Gjsen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Nov 16;13:181.
AWA nr OT.4331.26.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego (...). Analiza Weryfikacyjna Nr OT.4331.26.2019. 26 lipca 2019 roku
ChPL Blinicyto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto (02.2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blinicyto-epar-product-information_pl.pdf oraz https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/blinicyto-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (data dostępu: 14.10.2019 r.)
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci.</i> 2017 Feb 1;13(1):191-200.

GUS 2014	Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050, Studia i analizy statystyczne, Warszawa 2014
Informator NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/inf/informator-o-zawartych-umowach/ (dostęp: 06.11.2019 r.)
Krawczuk-Rybak 2011	Red.: prof. dr hab. med. Krawczuk-Rybak M., Kompendium onkologii dziecięcej dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego UMB, wydanie V poprawione (wersja elektroniczna), Białystok 2011
Lin 2018	Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQL, Davis KL, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2018 Sep 13;JCO2018790642.
Lis 2012	Lis J, Kawalec P, Głasek M. Economic Evaluation of Acute Lymphoblastic Leukaemia Treatment with Clofarabine (Evoltra®) Combined with Chemotherapy for Children and Adolescents in Poland Journal of Health Policy and Outcomes Research, 2012, nr 2, s. 20-33.
Longworth 2014	Longworth, L., et al., Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess, 2014. 18(9): p. 1-224.
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swiadczen/860-taryfikacja-obwieszczenia/4941-obwieszczenie-paliatywna-hospicyjna (data dostępu: 06.11.2019 r.)
POLTRANSPLANT 2018	POLTRANSPLANT, Biuletyn Informacyjny, Nr 1 (26), Czerwiec 2018, ISSN 1428-0825
Sędek 2015	Sędek Ł., Metody wykrywania czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci, Diagn Lab 2015; 51(4): 297-304
Sprawozdanie z działalności fundacji 2017	Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci. Sprawozdanie z działalności 2017. Warszawa 2018. Dostęp online: http://www.hospicjum.waw.pl/pliki/Artykul/1468_1465_fundacja-warszawskie-hospicjum-dla-dzieci-sprawozdanie-2017.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Statystyka JGP	NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx
Styczyński 2006	Styczyński J. i Gil L., Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice między dziećmi i dorosłymi, Acta Haematologica Polonica 2006, 37, Nr 2, str. 185-201
Szczeklik 2018	Hołowicki J., Białaczki ostre, Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne. W: Gajewski P., red. prowadzący Interna Szczeklika 2018. Kraków: Medycyna praktyczna; 2018: 1762-1769
Topp 2018	Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, Franklin J, Tran Q, Cong Z, Schuh AC. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. Blood. 2018 Jun 28;131(26):2906-2914.
URPL 2016	http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/image2016-11-02-160724.pdf (data dostępu: 04.10.2019 r.)
Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie 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. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 124/2018/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 124/2018/DGL z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1242018dgl,6848.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. z późn. zmianami w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. z późn. zmianami w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne–świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1342018dsoz,6856.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Sprawozdanie z działalności fundacji 2017	Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci. Sprawozdanie z działalności 2017. Warszawa 2018. Dostęp online: http://www.hospicjum.waw.pl/pliki/Artykul/1468_1465_fundacja-warszawskie-hospicjum-dla-dzieci-sprawozdanie-2017.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie 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. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)
Zarządzenie nr 124/2018/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 124/2018/DGL z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1242018dgl,6848.html (data dostępu: 06.11.2019 r.)

15. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (opcjonalnie, w przypadku gdy tabela w rozdziale Refundowane technologie medyczne jest zbyt duża)

Tabela 40. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.)

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 wskazaniu określonym stanem klinicznym							
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, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carbomedac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. 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
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. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	241,48	253,55	253,55	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, konc. do sporz. 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
1111.0, Klofarabina							
Clofarabine Norameda, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991385569	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny	0
Evoltra, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990710997	3785,72	3975,01	2948,40	bezpłatny	0
1146.0, Crisantaspasum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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 sporz. roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporz. 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 sporz. roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozp. do sporz. 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 rozpuszczalnik 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							
Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. 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
Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. 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	bezpłatny	0
1015.0, Epirubicinum							
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. 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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1016.0, Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	28,08	29,48	29,48	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
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
1022.0, Idarubicinum							
Zavedos, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990236213	739,47	776,44	776,44	bezpłatny	0
Zavedos, proszek do sporz. 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 sporz. roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
1027.0, Mercaptopurinum							
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	21,06	22,11	22,11	bezpłatny	0
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	bezpłatny	0
Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	bezpłatny	0
1141.0, Mitoxantronum							
Mitoxantron Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991238872	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Mitoxantron Accord, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991238896	118,80	124,74	113,40	bezpłatny	0
Mitoxantron-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991018269	324,00	340,20	226,80	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 sporz. roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	7203,06	7563,21	7563,21	bezpłatny	0
1035.0, Rituximabum							
Blitzima, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05996537003155	1151,41	1208,98	1208,98	bezpłatny	0
Blitzima, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05996537002158	2878,52	3022,45	3022,45	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1208,98	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	3022,45	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035,72	1087,51	1087,51	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	2589,30	2718,77	2718,77	bezpłatny	0
1100.0, Tioguaninum							
Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	677,70	711,59	711,59	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum							
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

<p>[Redacted content]</p>		
---------------------------	--	--