

Rekomendacja nr 103/2019

z dnia 21 listopada 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)” **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od uzyskiwanych efektów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych porównujących blinatumomab z Ida-FLA (ani z jakimkolwiek innym komparatorem). Skuteczność wnioskowanej interwencji przedstawiono poprzez porównanie wyników pochodzących z badań jednormiannych dla blinatumomabu z wynikami badań retrospektywnych dla schematu Ida-FLA.

Wynik porównania na podstawie krzywych przeżycia całkowitego dla dwóch terapii wskazuje, że stosowanie blinatumomabu wiąże się z istotnie statystycznie niższym o [redacted]

Ze względu na brak spójności w zakresie definiowania remisji choroby pomiędzy badaniami odstąpiono od analizy statystycznej dla tego punktu końcowego. [redacted]

Agregacja wyników z badań dla blinatumomabu wykazała, że molekularna odpowiedź choroby resztkowej wystąpiła u [redacted]. Dodatkowo wykazano, że allo-HSCT wykonano u [redacted] w populacji ogólnej, oraz u [redacted] w populacji pacjentów u których wystąpiła odpowiedź całkowita.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć jednak na uwadze, że brak jest jednolitych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w ramach włączonych publikacji zarówno po stronie wnioskowanej interwencji jaki i komparatora.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii lekiem Blincyto w miejsce schematu chemioterapii Ida-FLA wiąże się z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy mieć jednak na uwadze, że w ramach badania które służyło jako podstawa do modelowania efektu nie była mierzona jakość życia pacjentów.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie blinatumomabu w leczeniu białaczki limfoblastycznej u dzieci. Rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej interwencji, zwracając głównie uwagę na rzadki charakter choroby oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, EAN: 05909991256371 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej, co na dzień złożenia wniosku było zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Nie mniej jednak zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od dnia 1 lipca 2019 r. produkt leczniczy Blincyto (blinatumomab) jest refundowany ze środków publicznych (w ramach programu lekowego B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)) w grupie limitowej 1188.0, Blinatumomab.

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.

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).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla omawianej interwencji należy uznać schemat chemioterapii Ida-FLA. Schemat ten składa się z następujących leków cytotoksycznych o działaniu antybiałaczkowym: idarubicyna, fludarabina i cytarabina. Wybór wnioskodawcy pokrywa się z powyższym.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Blincyto jest wskazane w monoterapii w leczeniu:

- 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 antygeny CD19,
- osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygeny 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 antygeny CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie dotyczy

Mając na uwadze powyższe wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

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) – jednoramienne badanie z okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Do badania włączono 70 pacjentów (poniżej 18 r.ż) z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, nawrót w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT albo oporność na inne leczenie),
- RIALTO (Locatelli 2018a, ██████████) – jednoramienne badanie z okresem obserwacji wynoszącym 18 miesiące. Do badania włączono 98 pacjentów (poniżej 18 r.ż.) z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (≥ 2 nawroty, nawrót po allogenicznym HSCT lub choroba oporna na leczenie [chemioterapię/allo-HSCT]);
- Horai (Horibe 2018) – jednoramienne badanie ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 13,2 msc (mediana wynosiła 6 msc). Do badania włączono 25 w tym 7 odpowiadającym wnioskowanemu wskazaniu.

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, Tavil 2010* oraz *Yalman 2000*.

Do oceny jakości badań, użyto ośmiopunktowej skali NICE. 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 jednośrodkowe retrospektywne serie przypadków, bez jasno określonych kryteriów włączenia/wykluczenia i konsekwentnej rekrutacji.

Celem przedstawienia skuteczności badano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita;
- MRD – ang. *minimal residual disease*, choroba resztkowa;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- RFS – ang. *Relapse free survival*, przeżycie wolne od wznowy;
- PR – ang. *partial response*, odpowiedź częściowa
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji
- TTD – ang. *time to treatment discontinuation*, czas do przerwania leczenia.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;

Skuteczność

Blinatumomab

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, w porównaniu z chorymi 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%. 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 miesięcy (95 %CI: 2,7; 16,4), w porównaniu z chorymi którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD, u których mediana RFS wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI: 0,8; 6,0).

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. 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).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W badaniu *RIALTO* odpowiedź molekularna MRD wystąpiła u [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. Odpowiedź molekularna MRD wystąpiła u jednego (20%) pacjenta.

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]. Natomiast molekularna odpowiedź MRD wystąpiła u [Redacted]. allo-HSCT wykonano u [Redacted] w populacji ogólnej, oraz u [Redacted] w populacji pacjentów z CR.

Zarówno a badaniu MT 103-205 jak i RIALTO odsetek pacjentów u których wykonano allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT – ang. *hematopoietic stem ctells transplantation*) wyniósł [redacted] (u 24 [redacted] pacjentów odpowiednio), natomiast u chorych u których uzyskano CR odsetek allo-HSCT odpowiednio u 13 (48%) oraz [redacted] pacjentów.

BLIN vs Ida-FLA

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

Ze względu na brak spójności w zakresie definiowania remisji choroby pomiędzy badaniami dla BLIN a badaniami dla komparatora (jak również w ich obrębie) odstąpiono od analizy statystycznej dla tego punktu końcowego. [redacted]

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

Bezpieczeństwo

Blinatumomab

Zdarzenia niepożądane które wystąpiły w okresie leczenia zaobserwowano u 100% [redacted] pacjentów, w tym zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 u 87% oraz [redacted] w badaniach MT 103-205 [redacted]. Zdarzenia niepożądane 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 zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. *Adverse events*) odnotowano u 4 pacjentów (6%) w badaniu MT 103-205, w tym u 2 pacjetów były one związane 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]

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 [redacted]; 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 [redacted]

Blinatumomab vs Ida-FLA

[redacted]

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.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono następujące dodatkowe informacje odnoszące się do bezpieczeństwa:

- 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 terapię z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów mogły także przyczynić się do wystąpienia zapalenia trzustki.”;
- raport EMA dot. zdarzeń niepożądanych z 2016 r. – „Z raportu wynika, iż łącznie zgłoszono 452 zdarzenia, które wystąpiły u 174 dzieci.”.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest randomizowanych badań oceniających efekty leczenia blinatumomabem. Dostępne były jedynie jednoramienne badanie.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak jest jednolitych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w ramach włączonych publikacji;
- 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.
- Wyniki i informacje o badaniu RIALTO są dostępne jedynie pod postacią materiałów konferencyjnych (abstraktu oraz [redacted]).
- Włączone do analizy badania nie oceniają wpływu leczenia na jakość życia pacjenta.
- Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.
- Ocena punktu końcowego dla Ida-FLA nie była możliwa, ponieważ w odnalezionych badaniach dla komparatora nie raportowano występowania odpowiedzi MRD, którzy uzyskali CR choroby.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca [redacted].

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnik+pacjent) w dożywotnim (przyjęto maksymalną długość życia na poziomie 80 lat) horyzoncie czasowym. W związku z niewielkimi kosztami ponoszonymi przez pacjentów odstąpiono od przedstawiania wyników analizy z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono 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.

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.

Cena progowa uwzględniająca powyższe oszacowania wynosi:

- [redacted]
- [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej, prawdopodobieństwo, że terapia BLIN daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią Ida-FLA wynosi [redacted]

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.

Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych porównujących blinatumomab z Ida-FLA (ani z jakimkolwiek innym komparatorem).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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 [redacted], *Aristedes 2015*). W analizie kanadyjskiej *pCODR 2017* oceniającej opłacalność blinatumomabu również przyjęto użyteczność z publikacji *Aristedes 2015*.
- niemożliwość wykonania walidacji zewnętrznej modelu, ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem.

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

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

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

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:

- [redacted]
- [redacted]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą nowo włączani do wnioskowanego programu lekowego wynosić będzie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono 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.

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Zgodnie z założeniami wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet przyjęto, [REDAKTOWANE]
- Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych określających wielkość wnioskowanej populacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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.

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).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące postępowanie terapeutyczne w populacji dziecięcej z ALL, amerykańskie wytyczne *NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network)* oraz *NCI 2019 (National Cancer Institute)*. W wytycznych *NCCN 2019* opisujących populację pediatryczną w opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia wskazano na schematy chemioterapii lub terapii 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 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019;
- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2017.

Obie pozytywnie odnosiły się do finansowania wnioskowanej interwencji. Zwraca się głównie uwagę na rzadki charakter choroby oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Blincyto jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych):

[redacted]. We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym przypadku nie wskazano warunków / ograniczeń refundacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.203.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”
2. Raport nr OT.4331.50.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”. Analiza weryfikacyjna