



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Blincyto (blinatumomab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie blinatumomabem dorosłych
chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną
z minimalną chorobą resztkową”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.62.2019

Data ukończenia: 31 stycznia 2020 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

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
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
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	Stan sprawności wg ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAS	ang. full-analysis set
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek szpiku kostnego (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
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)
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, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. 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)
NR	nie osiągnięto (ang. not reached)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
Ph	chromosom Philadelphia
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto

PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. relapse-free survival)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	opieka standardowa (ang. standard of care)
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.)
WDŚ	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

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	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
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	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	73
14.	Źródła.....	74
15.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 06.11.2019
PLR.4600.1194.2019.14.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - ✓ Blincyto (blinatumomabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371
 - Wnioskowane wskazanie:
 - ✓ program lekowy: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”
-

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 06.11.2019 r., znak PLR.4600.1194.2019.14.AP (data wpływu do AOTMiT 06.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

W ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”.

Dnia 17.12.2019 r. pismem znak MZ-112/2019 z dnia 17.12.2019 r. wnioskodawca wystąpił do MZ z wnioskiem o zawieszenie postępowania administracyjnego. Dnia 19.12.2019 r. pismem znak PLR.4600.1194.2019.21.MS z dnia 19.12.2019 r. MZ zawiesiło postępowanie administracyjne. Dnia 02.01.2020 r. pismem znak MZ-01/2020 z dnia 02.01.2020 r. wnioskodawca wystąpił do MZ z wnioskiem o odwieszenie postępowania administracyjnego. Dnia 03.01.2020 r. pismem znak PLR.4600.1194.2019.23.MS z dnia 03.01.2020 r. MZ podjęło decyzję o podjęciu postępowania administracyjnego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.12.2019 r., znak OT.4331.62.2019.TG.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.01.2020 r. pismem znak AOTMiT-02/2020 z dnia 17.01.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) $\geq 0,1\%$, Kraków, lipiec 2019,
- [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) $\geq 0,1\%$, Kraków, lipiec 2019,
- [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) $\geq 0,1\%$, Kraków, lipiec 2019,
- [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony refundacji produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) $\geq 0,1\%$, Kraków, lipiec 2019,

-
- [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) $\geq 0,1\%$, Kraków, lipiec 2019,
 - Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.62.2019.TG.3.

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	Blincyto (blinatumomabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371															
Kod ATC	L01XC19 (Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe)															
Substancja czynna	blinatumomab															
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”.															
Dawkowanie	<p><i>Minimalna choroba resztkowa w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B</i> Pacjenci mogą otrzymać 1 cykl leczenia indukcyjnego, a następnie maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blincyto. Jeden cykl indukcji lub konsolidacji z zastosowaniem produktu Blincyto składa się z 28 dni (4 tygodni) dożylnego podawania leku w ciągłej infuzji, po których występuje 14 dniowy(2 tygodniowy) okres bez leczenia (łącznie 42 dni). U większości pacjentów odpowiadających na leczenie blinatumomabem odpowiedź występuje po 1. cyklu. W związku z tym u pacjentów, u których po 1. cyklu leczenia nie wystąpi poprawa parametrów hematologicznych i (lub) poprawa stanu klinicznego, lekarz prowadzący musi dokonać oceny stosunku możliwych korzyści do ryzyka, wynikającego z kontynuacji leczenia. Zalecana dawka (dla pacjentów ważących co najmniej 45 kg):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Cykl(e) leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Indukcja Cykl 1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dni 1-28</td> <td style="text-align: center;">Dni 29-42</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">28 mikrogramów/dobę</td> <td style="text-align: center;">14-dniowa przerwa w leczeniu</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Konsolidacja Cykle 2-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dni 1-28</td> <td style="text-align: center;">Dni 29-42</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">28 mikrogramów/dobę</td> <td style="text-align: center;">14-dniowa przerwa w leczeniu</td> </tr> </tbody> </table>		Cykl(e) leczenia		Indukcja Cykl 1		Dni 1-28	Dni 29-42	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu	Konsolidacja Cykle 2-4		Dni 1-28	Dni 29-42	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Cykl(e) leczenia																
Indukcja Cykl 1																
Dni 1-28	Dni 29-42															
28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu															
Konsolidacja Cykle 2-4																
Dni 1-28	Dni 29-42															
28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu															
Droga podania	Dożylnie.															
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 przemieszczaniem wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.</p>															

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej EMA nie są dostępne inne opakowania czy postacie leku Blincyto poza wnioskowaną.

Źródło: ChPL Blincyto, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto> (data dostępu: 19.12.2019 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24.07.2009 r., EMA (data wydania decyzji Komisji o rozszerzeniu wskazań zarejestrowanych o wskazanie objęte wnioskiem refundacyjnym: 18.01.2019 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.</p> <p>Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu 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%.</p> <p>Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
Status leku sierocego	TAK (ostra białaczka limfoblastyczna)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dodatkowe monitorowanie.

Źródło: ChPL Blincyto, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto> (data dostępu: 19.12.2019 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Blincyto był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu podobnym do ocenianego (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 233 z dnia 05.08.2019 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fio ka à 38,5 µg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Istnieje jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, II fazy, na podstawie, którego (...) dorejestrowano dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), dodatkowe wskazanie – leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji, ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową ≥0,1% (badanie BLAST, opisane w publikacji Gokbuget 2018). W badaniu BLAST uczestniczyli dorośli pacjenci z pierwszą lub kolejną całkowitą remisją hematologiczną ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B, bez obecności chromosomu Philadelphia, z minimalną chorobą resztkową. Spośród 113 pacjentów wziętych pod uwagę w analizie tego punktu końcowego, 88 osób (78%) osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem. Dolna granica 95% przedziału ufności (69%; 85%) była wyższa niż 44%, co potwierdza hipotezę z badania. Dwoch dodatkowych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 2. cyklu leczenia blinatumomabem. Żaden dodatkowy pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 3. i 4. cyklu leczenia blinatumomabem. Analiza została przeprowadzona na 103 pacjentach z całkowitą remisją hematologiczną oraz minimalną chorobą resztkową na poziomie >10-3 na początku trwania badania wykazała, że 91 osób (88%) osób osiągnęło jakąkolwiek odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej, włączając w to 82 pacjentów (80%, 95%CI: 71%; 87%) z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 1. cyklu leczenia blinatumomabem. Odsetki pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej były podobne: między osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej ≥10-2, a osobami z wyjściowym poziomem minimalnej</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	choroby resztkowej (...). Analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestacyjne”.
Opinia nr 64/2019 z dnia 05.08.2019 r.	<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 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (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, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych blinatumomabu we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0). W ramach analizy klinicznej odnaleziono jednoramienne badanie, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z pierwszą lub kolejną całkowitą remisją hematologiczną ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia z minimalną chorobą resztkową. W ramach przeprowadzonego badania 78% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem. Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 18,9 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,9 miesięcy. Natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,0 miesięcy.</p> <p>W ramach przedstawionej publikacji wskazano, że każdy ze 116 pacjentów, którzy rozpoczęli 1 cykl leczenia blinatumomabem, doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Ogółem, 33% pacjentów miało zdarzenie niepożądane 3. stopnia ciężkości, a 27% zdarzenie 4. stopnia ciężkości. Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają blinatumomab jako jedną z opcji terapeutycznych w omawianym wskazaniu”.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1188.0, <i>Blinatumomab</i> .
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
---------------	---------------

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** Istniejąca grupa limitowa 1188.0, Blinatumomab. Przynależność zasadna, zgodna zapisami art. 15 ustawy o refundacji.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Zakwalifikowanie wnioskowanego produktu leczniczego do bezpłatnego poziomu odpłatności pacjenta jest zgodne z art. 14 ust.1 pkt 1 ustawy o refundacji, która wskazuje, że bezpłatnie dla pacjenta powinny być dostępne leki, wyroby medyczne mające udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.
- **RSS:** [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, które zasiedlają głównie szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL]). Stanowią ~75% wszystkich ostrych białaczek u dzieci, a u dorosłych – ~20%.

Klasyfikacja WHO z 2016 r. w B-ALL/LBL wyróżnia postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie, pozostałe określa się roboczo jako „B-ALL/LBL, nieokreślone”.

Źródło: Holowiecki 2018

Klasyfikacja

Klasyfikacja immunofenotypowa ma podstawowe znaczenie praktyczne:

- B-ALL (CD19⁺, CD22⁺, CD79a⁺) – pro-B (pre-pre-B), *common* (CD10⁺, najczęstsza), pre-B

- T-ALL (cyCD3⁺, CD7⁺) – pro-T i pre-T (CD4⁻, CD8⁻), korowa (tymocytowa; CD1a⁺, CD4⁺, CD8⁺, stosunkowo lepsze rokowanie), z dojrzałych komórek T (sCD3⁺, CD4⁺ albo CD8⁺).

Źródło: Holowiecki 2018

Epidemiologia

Ogółem, zachorowalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną / chłoniaka limfoblastycznego w Europie szacowana jest na 1,28 na 100 000 mieszkańców rocznie. Obserwowana jest istotna zależność zachorowalności związana z wiekiem (0,53 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 45-54 lata, około 1 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 55-74 lata oraz 1,45 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 75-99 lat).

Zgodnie z danymi z rejestru zachorowań na ostre białaczki w Polsce w latach 2004-2010, rocznie do rejestru zgłaszano średnio 105 rozpoznań ostrej białaczki limfoblastycznej. Białaczki te stanowiły poniżej 20% wszystkich zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki, średnio rocznie 16%. U zdecydowanej większości (68-83% chorych) rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek B. W grupie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną w każdym raportowanym roku większość, tj. 70-80%, stanowili pacjenci poniżej 60. roku życia.

Źródło: ESMO 2016, Seferynska 2014

Rokowanie

Wyniki leczenia zależą od wieku pacjenta i intensywności leczenia. Większość postaci ALL Ph- jest podatna na polichemioterapię, a odpowiedź zależy od dawek leków. W związku z tym rokowanie w dużym stopniu zależy od początkowej masy guza i możliwości odpowiedniego eskalowania dawek leków, co z kolei jest ograniczone stanem sprawności i wiekiem.

U dorosłych CR uzyskuje się w ALL w >70% przypadków, a u osób młodych – >90%. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć u dorosłych 35–55 lat wynosi 54%. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).

Największe znaczenie praktyczne mają wskaźniki niekorzystnego rokowania oparte na odpowiedzi na leczenie:

- mała wrażliwość na GKS (blasty we krwi obwodowej >1000/μl po fazie przedleczenia)
- blastoza w szpiku po 8–15 dniach leczenia >5%;
- uzyskanie CR po >1 cyklu indukcji;
- utrzymywanie się MRD >10–3 po leczeniu indukującym lub >10–4 po konsolidacji.

Status MRD monitorowanej w badaniu immunofenotypowym lub molekularnym na poszczególnych etapach leczenia jest obok zmian cytogenetycznych (jw.) najistotniejszym czynnikiem obciążającym rokowanie, decydującym o stratyfikacji pacjentów do grup standardowego i dużego ryzyka.

Źródło: Holowiecki 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 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
dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	„Ok. 30 chorych w wieku ≥18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną BCR-ABL ujemną, którzy uzyskali CR MRD+ lub CR2 MRD+ spełnia	„Ok. 130-150 nowych zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną wśród dzieci i dorosłych. Ze względu na małą liczbę	„Ok. 20% nowych zachorowań”.

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
(woj. śląskie)	kryteria przedmiotowego programu lekowego”.	pacjentów ostra białaczka limfoblastyczna jest uważana za chorobę rzadko występującą. Nowych chorych dorosłych, którzy są poddawani intensywnemu leczeniu jest ok 100/rok”.	
dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. pomorskie)	„200-250 chorych”.	„150 / rok”.	„20-30 chorych rocznie”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych <http://palg.pl>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.12.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej: amerykańskie NCCN 2019, polskie PALG 2018 i PTOK 2013 oraz europejskie ESMO 2016.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

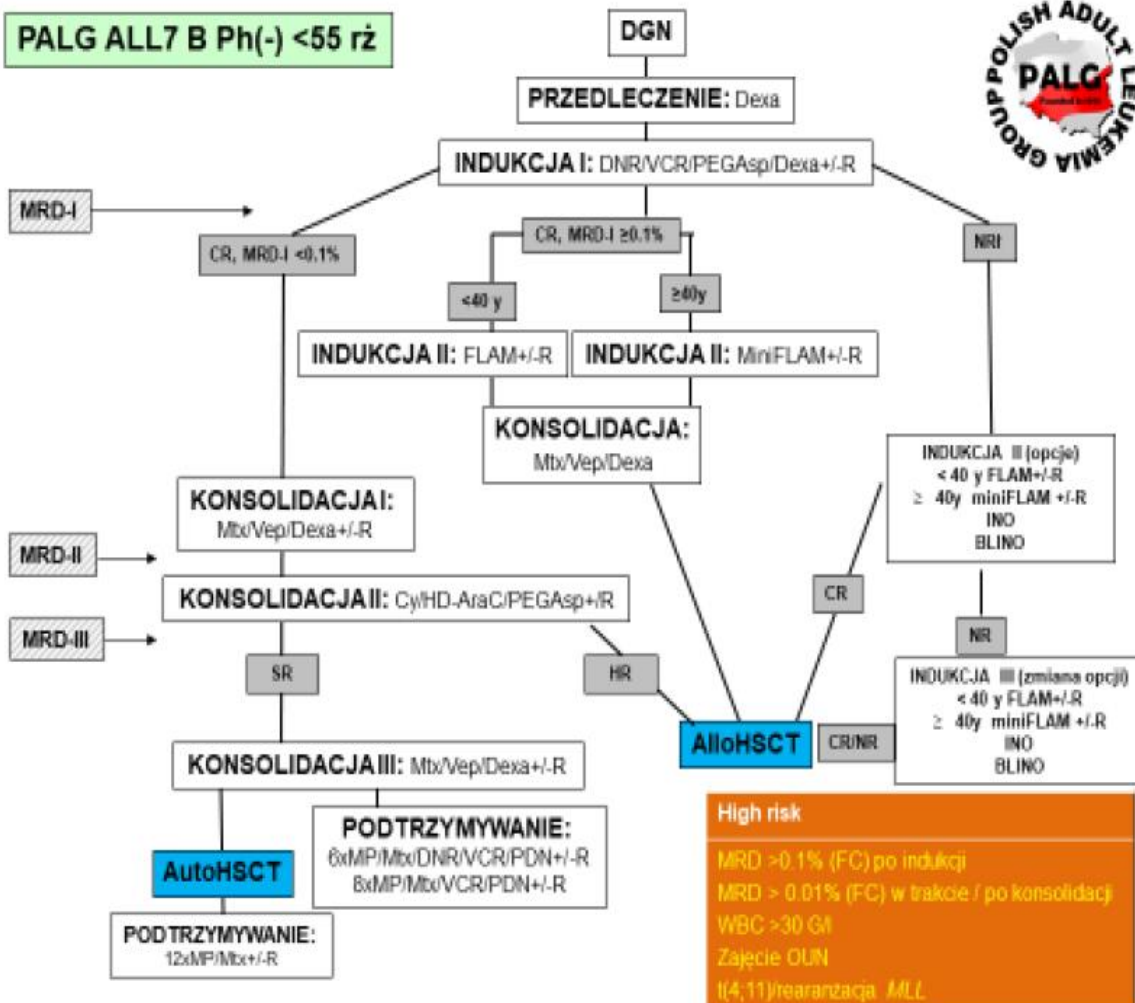
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej (młodzi dorośli i dorośli).</p> <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku młodych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (bez obecności chromosomu Philadelphia) w przypadku całkowitej remisji po terapii indukcyjnej i z obecnością minimalnej choroby resztkowej po fazie indukcji należy w fazie konsolidacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosować blinatumomab (w przypadku białaczki z komórek prekursorowych B) i przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, lub • rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (bez obecności chromosomu Philadelphia) w przypadku całkowitej remisji po terapii indukcyjnej i z obecnością minimalnej choroby resztkowej po fazie indukcji należy w fazie konsolidacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosować blinatumomab (w przypadku białaczki z komórek prekursorowych B) i przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, lub • rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. <p>W wytycznych wskazano również, że badania przeprowadzane zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych, pokazały silną korelację pomiędzy minimalną chorobą resztkową oraz ryzykiem nawrotu choroby. Podkreślono również prognostyczne znaczenie pomiarów minimalnej choroby resztkowej w trakcie i po terapii indukcyjnej.</p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i></p>

Źródło finansowania: nie wskazano.

Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych (PALG ALL7).

W wytycznych przedstawiono protokół postępowania z dorosłymi pacjentami (w wieku poniżej 55 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL.

PALG ALL7 B Ph(-) <55 rż


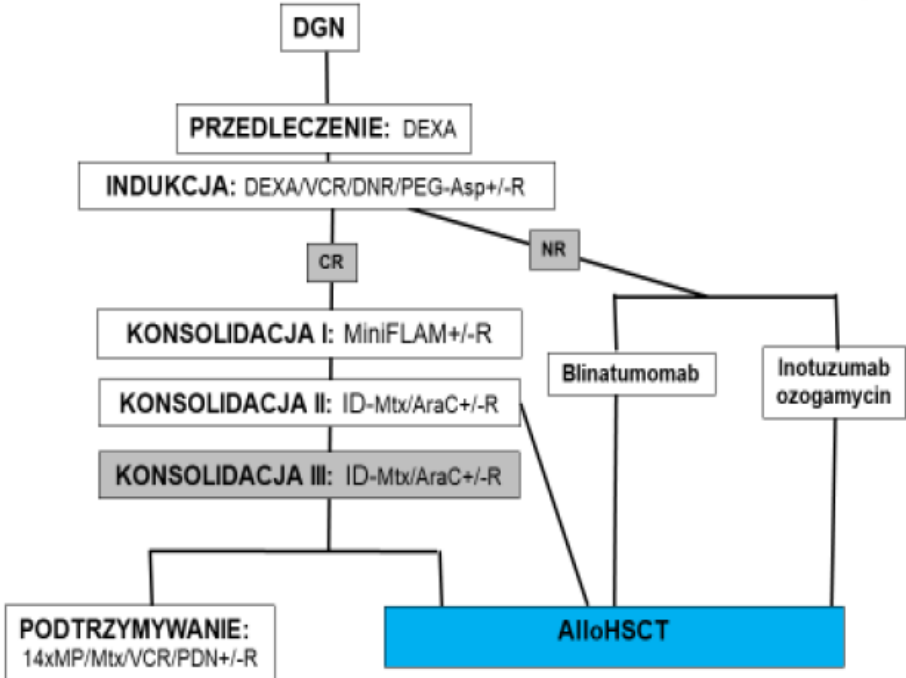


PALG 2018
(Polska)

Pierwszy etap terapii – przedleczenie obejmuje stosowanie deksametazonu. Indukcja I jest podawana wszystkim pacjentom. Po zakończeniu indukcji I następuje ocena stanu remisji i MRD metodą cytometrii przepływowej. Chorzy, którzy uzyskują CR z MRD <0,1% przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji. U chorych, którzy uzyskali CR z MRD ≥0,1% przewidziana jest druga indukcja, FLAM lub miniFLAM, zależnie od wieku. Podobnie chorzy, którzy nie uzyskali CR otrzymują jako drugą indukcję FLAM lub miniFLAM (zależnie od wieku). Po II kursie indukcji następuje ponowna ocena stanu remisji. Chorzy, którzy utrzymują/uzyskują CR przechodzą do fazy konsolidacji lub transplantacji.

U chorych, którzy otrzymali tylko jeden cykl indukcji stosuje się dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Po II kursie konsolidacji następuje stratyfikacja do grup ryzyka uzależniona od stanu MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, wyjściowej leukocytozy oraz obecności t(4;11). Chorzy, u których MRD wynosiło <0,1% po indukcji oraz <0,01% po konsolidacji I i konsolidacji II, bez innych czynników ryzyka traktowani są jako grupa standardowego ryzyka (SR), bez wskazań do alloHSC. U tych chorych stosuje się dodatkowy kurs konsolidacji III, a następnie podtrzymywanie lub autoHSC + podtrzymywanie, zależnie od preferencji ośrodka. Konieczne jest u nich jednak dalsze monitorowanie MRD w odstępach ok. 2-3 miesięcznych. W przypadku wykrycia MRD >0,01% zachodzą wskazania do alloHSC w trybie pilnym. Pozostali chorzy są traktowani jako grupa wysokiego ryzyka (HR) i powinni być leczeni alloHSC.

W wytycznych przedstawiono protokół postępowania z pacjentami w wieku powyżej 55 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia.

	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">  </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> PALG ALL7 Ph(-) >55 rż </div> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Kryterium włączenia do tego protokołu jest m.in. stan biologiczny pozwalający na przeprowadzenie intensywnego leczenia chemioterapią. Spełnienie tego kryterium, wobec braku uznanych systemów stratyfikacji chorych na ALL >55 rż. pozostaje w uznaniu badacza. Wszyscy chorzy otrzymują ten sam program terapii obejmujący przedleczenie, indukację, 2 lub 3 konsolidacje oraz leczenie podtrzymujące lub allotransplantację komórek krwiotwórczych [wybór zależy od dostępności dawcy i stanu biologicznego chorego kierując się czynnikami ryzyka]. Przerwa w leczeniu po kursach chemioterapii nie powinna być dłuższa niż 6 tygodni o ile stan chorego pozwala na kontynuację leczenia. Wobec braku istotnej statystycznie korzyści pod względem OS w tej grupie wiekowej u chorych poddanych autotransplantacji hematopoetycznych komórek progenitorowych, nie proponuje się ww. metody leczenia. Monitorowanie immunofenotypowe MRD nie wpływa na decyzje terapeutyczne (nie przewiduje się podania II indukacji w razie dodatniej MRD).</p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych: diagnoza, leczenie, obserwacja.</p> <p>W wytycznych wskazano, że ilościowa ocena minimalnej choroby resztkowej jest głównym i dobrze poznanym czynnikiem prognostycznym ryzyka wystąpienia nawrotu choroby.</p> <p>Wskazano, że stosowanie blinatumomabu jest skuteczne wśród pacjentów m.in. z obecnością minimalnej choroby resztkowej.</p> <p>W wydanych rekomendacjach nie wypowiedziano się na temat postępowania z obecnością minimalnej choroby resztkowej u pacjentów w remisji hematologicznej ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> <p><i>Metodyka: zgodnie ze standardami ESMO w zakresie tworzenia wytycznych praktyki klinicznej (http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology)</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów)</i></p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych.</p> <p>W wytycznych wskazano, że ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosowanych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Wskazano, że poszczególne narodowe grupy badaczy wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań. Wskazano, że w Polsce, protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej są opracowywane i koordynowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>polish adult leukemia group</i>). Powołują się na poprzednie zalecenia PALG ALL6 (aktualnie obowiązują zalecenia PALG ALL7 z 2018 r., opisane w niniejszej AWA), w związku z tym odstąpiono od przedstawienia treści tych wytycznych w niniejszej AWA.</p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p>

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 roku wskazały, że u pacjentów z remisją całkowitą po terapii indukcyjnej i z obecnością minimalnej choroby resztkowej w fazie konsolidacji należy zastosować blinatumomab (w przypadku białaczki z komórek prekursorowych B) i przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Wytyczne polskie PALG z 2018 roku opisują: protokół postępowania z dorosłymi pacjentami (w wieku poniżej 55 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL oraz protokół postępowania z pacjentami w wieku powyżej 55 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia:

- w przypadku pierwszego protokołu wskazano, że u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną przeprowadza się indukcję I, jeśli pacjent nie uzyskał remisji całkowitej lub gdy ją uzyskał, ale MRD $\geq 0,1\%$ to przewidziana jest druga indukcja. Jeżeli pacjent po indukcji II utrzymał / uzyskał remisję całkowitą przechodzi do fazy konsolidacji lub transplantacji (wytyczne nie odnoszą się do wartości MRD na tym etapie). W przypadku gdy pacjent przeszedł tylko jedną fazę indukcji (uzyskał remisję całkowitą i MRD $< 0,1\%$) stosuje się dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Chorzy z wynikami MRD innymi niż MRD $< 0,1\%$ po indukcji oraz $< 0,01\%$ po konsolidacji I i konsolidacji II, są traktowani jako grupa wysokiego ryzyka i powinni być leczeni alloHSCT (nie odniesiono się do wprowadzenia jakiegokolwiek terapii dodatkowej przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych),
- w przypadku drugiego protokołu wskazano, że wszyscy chorzy otrzymują ten sam program terapii obejmujący przedleczenie, indukcję, 2 lub 3 konsolidacje oraz leczenie podtrzymujące lub allotransplantację komórek krwiotwórczych (nie odniesiono się do sprawdzenia poziomu MRD po 3 cyklach leczenia przed wykonaniem allotransplantacji komórek krwiotwórczych).

W wytycznych europejskich ESMO z 2016 roku w rekomendacjach nie odniesiono się do postępowania z obecnością minimalnej choroby resztkowej u pacjentów w remisji hematologicznej ostrej białaczki limfoblastycznej. Wskazano jedynie w tekście dokumentu, że stosowanie blinatumomabu jest skuteczne wśród pacjentów m.in. z obecnością minimalnej choroby resztkowej.

W niniejszej AWA odstępiono od opisu wytycznych PTOK z 2013 roku ponieważ powołują się na aktualnie już nieobowiązujące zalecenia PALG ALL6 (w niniejszej AWA opisano wytyczne PALG z 2018 roku, tzn. PALG ALL7 – protokół leczenia aktualnie obowiązujący).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 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		
dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. śląskie)	„W przypadku uzyskania CR MRD+ po intensywnym leczeniu – przed allotransplantacją szpiku prowadzi się intensywną chemioterapię, cykl kolejnej konsolidacji remisji, jeżeli nie ma przeciwwskazań do takiej chemioterapii. U pozostałych chorych allotransplantacja szpiku przeprowadzana była przy obecności MRD ze względu na brak refundacji immunoterapii ale jej skuteczność oceniono jako suboptymalną”.	„Ok. 50% pacjentów kwalifikowanych do allotransplantacji we wskazaniu ALL CR (MRD+)”.	Brak odpowiedzi.	Tak (?)	Nie.
dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. pomorskie)	„FLAM”.	„60%”.	„30%”.	Nie.	Tak.
	„mini FLAM”.	„40%”.	„20%”.	Tak.	Nie.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 105), obecnie w Polsce nie są finansowane ze środków publicznych żadne leki mogące mieć zastosowanie w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu minimalnej choroby resztkowej w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowa opieka medyczna.	„ (...) Podsumowując, biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną dotyczącą postępowania w przypadku wystąpienia MRD, brak jest obecnie opcji alternatywnej w omawianym wskazaniu (...)”.	Komentarz pod tabelą.

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 roku wskazały, że u pacjentów z remisją całkowitą po terapii indukcyjnej i z obecnością minimalnej choroby resztkowej w fazie konsolidacji należy zastosować blinatumomab (w przypadku białaczki z komórek prekursorowych B) i przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Wytyczne polskie PALG z 2018 roku w przypadku protokołu leczenia pacjentów poniżej 55 roku życia wskazują, że u pacjentów po fazie indukcji i dwóch fazach konsolidacji przeprowadza się kwalifikację do poszczególnych grup ryzyka. Chorzy z wynikami MRD innymi niż MRD <0,1% po indukcji oraz <0,01% po konsolidacji I i konsolidacji II, są traktowani jako grupa wysokiego ryzyka i powinni być leczeni alloH SCT (nie odniesiono się do wprowadzenia jakiegokolwiek terapii dodatkowej przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych).

W wytycznych europejskich ESMO z 2016 roku w rekomendacjach nie odniesiono się do postępowania z obecnością minimalnej choroby resztkowej u pacjentów w remisy hematologicznej ostrej białaczki limfoblastycznej. Wskazano jedynie w tekście dokumentu, że stosowanie blinatumomabu jest skuteczne wśród pacjentów m.in. z obecnością minimalnej choroby resztkowej.

Zgodnie z opinią dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii dla woj. śląskiego: „W przypadku uzyskania CR MRD+ po intensywnym leczeniu – przed allotransplantacją szpiku prowadzi się intensywną chemioterapię, cykl kolejnej konsolidacji remisji, jeżeli nie ma przeciwwskazań do takiej chemioterapii. U pozostałych chorych allotransplantacja szpiku przeprowadzana była przy obecności MRD ze względu na brak refundacji immunoterapii ale jej skuteczność oceniono jako suboptymalną”.

Zgodnie z opinią dr n. med. Wojciecha Homendy, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w ocenianym wskazaniu są: „FLAM” oraz „mini FLAM”.

Zatem biorąc pod uwagę kontekst kliniczny dla Wnioskowanej populacji, wobec braku technologii alternatywnych, pacjenci z MRD kontynuują podstawowe leczenie przeciwbiałaczkowe, podobnie jak chorzy bez MRD zgodnie z zaleceniami danego protokołu leczenia, jednakże żadne z nich nie jest dedykowane bezpośrednio leczeniu minimalnej choroby resztkowej. Uznano zatem, że komparatorem jest standardowa opieka medyczna (ang. standard of care), rozumiana jako kontynuacja rozpoczętego leczenia przeciwbiałaczkowego. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leczenia przeciw białaczkowego finansowane są aktualnie przez płatnika publicznego w ramach katalogu chemioterapii

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora można uznać za zasadny.

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 przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę jest „porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Blincyto (substancja czynna: blinatumomab, BLIN) względem efektów leczenia uzyskiwanych w wyniku zastosowania standardowego leczenia opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w populacji dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$ **.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla interwencji ocenianej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (blinatumomab)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%**.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Bez uwag.
Interwencja	Blinatumomab dawkowanie, sposób podania zgodnie z ChPL Blincyto***.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Bez uwag.
Komparatory	Brak ograniczeń (jakikolwiek lub brak).	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Bez uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź MRD, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od wznowy choroby, • przeszczepienie HSCT. Jakość życia związana ze zdrowiem. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane ogółem, • poszczególne zdarzenia niepożądane. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne badania z randomizacją, • prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną, • prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Bez uwag.
Inne kryteria	<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 zdefiniowany w kryteriach włączenia	Bez uwag.

* po podaniu co najmniej 3 schematów leczenia przeciwbiałaczkowego (np. indukcja I-II konsolidacja I, lub Indukcja I, konsolidacja I-II, itp.) ** dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej niż ta określona zapisami Wnioskowanego PL w zakresie: statusu chromosomu *Philadelphia* (pod warunkiem niskiego udziału procentowego grupy Ph+).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
jak również chorych będących w trzeciej i kolejnej remisji choroby, przypadku gdy udział tej populacji w badaniu był marginalny *** kryteria włączenia do Wnioskowanego PL dla Blincyto zakładają podanie chorym 1 cyklu leczenia blinatumomabem			

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla komparatora.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (komparator)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%**.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Interwencja	Opieka standardowa.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Komparatory	Brak ograniczeń (jakikolwiek lub brak)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od wznowy choroby, • czas trwania remisji choroby, • przeszczepienie HSCT. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane ogółem, • poszczególne zdarzenia niepożądane. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Typ badań	• Badania kliniczne, • badania obserwacyjne (zarówno prospective jak również retrospective).	Opisy i serie przypadków, przeglądy systematyczne, komentarze, listy.	Bez uwag.
Inne kryteria	• Publikacja w języku polskim lub angielskim, • badania opublikowane w postaci pełnej publikacji.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Bez uwag.

* po podaniu co najmniej 3 schematów leczenia przeciwbiałaczkowego (np. indukcja I-II konsolidacja I, lub Indukcja I, konsolidacja I-II, itp.) ** dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej niż ta określona zapisami Wnioskowanego PL w zakresie: wieku populacji; statusu chromosomu *Philadelphia* (pod warunkiem niskiego udziału procentowego grupy Ph+ lub w przypadku gdy dostępna była analiza wyników uwzględniająca jedynie dane dla pacjentów Ph-), jak również chorych będących w trzeciej i kolejnej remisji choroby, przypadku gdy udział tej populacji w badaniu był marginalny

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase, *The Cochrane Library*, serwisy internetowe: *American Society of Clinical Oncology*, *European Society of Medical Oncology*, *American Society of Hematology*, *European Medicine Agency*, *Food and Drug Administration* i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych oraz rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu.
- badań wtórnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase, *The Cochrane Library*.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano: 10.04.2019 r.

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

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

- dla blinatumomabu – prospektywne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej BLAST oceniające skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1% (*Goekbuget 2018, Goekbuget 2018a*),
- dla komparatora jakim jest opieka standardowa – retrospektywne, nieinterwencyjne badanie *Study 148* przedstawiające efekty zdrowotne uzyskane w wyniku zastosowania opieki standardowej wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia w pierwszej lub drugiej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zdefiniowaną jako minimalna choroba resztkowa wynosząca co najmniej 0,01% (*Goekbuget 2019*).

Do AKL wnioskodawcy włączono jeden opublikowany przegląd systematyczny *Bassan 2019*, dotyczący oceny wpływu choroby resztkowej na odległe wyniki leczenia wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej blinatumomabu w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki badania pilotażowego MT 103-202 (*Goekbuget 2017, Topp 2012, Topp 2011*).

W celu porównania blinatumomabu z wybranym komparatorem przedstawiono wyniki

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BLAST <i>(Goekbuget 2018, Goekbuget 2018a)</i> Źródło finansowania: <i>Amgen Research (Munich) GmbH</i>	<ul style="list-style-type: none"> Badanie kliniczne II fazy, jednoramienne, opis randomizacji: nd, zaślepienie: brak, liczba ośrodków: 46 ośrodków w Europie i Rosji, interwencje: blinatumomab w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 	Kryteria włączenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B - stan całkowitej hematologicznej remisji choroby (tj. liczbą blastów w szpiku kostnym <5%), obecność minimalnej choroby resztkowej na poziomie $\geq 10^{-3}$, potwierdzona w teście o minimalnej czułości 10^{-4} przeprowadzonym co najmniej 2 tygodnie od podania ostatniej 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia blinatumomabem Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>15 µg/m²/dzień, podawany był przez 4 tygodnie, po których następowała przerwa w leczeniu trwająca 2 tygodnie. Pacjenci mogli otrzymać do 4 cykli leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 30 miesięcy (najdłuższy okres obserwacji klinicznej 53,1 miesiąca), hipoteza badawcza: nd. 	<p>chemioterapii,</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po co najmniej 3 intensywnych schematach chemioterapii, dostosowanej do wieku chorego, których celem było uzyskanie najbardziej optymalnych wyników leczenia, w tym całkowitej remisji choroby, ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV, antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HbsAg) i wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV), stan sprawności wg ECOG 0 lub 1. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 116 os. – populacja FAS (ang. <i>full-analysis set</i>) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BLIN, 113 os. – populacja EP-FAS (ang. <i>primary endpoint full-analysis set</i>) – pacjenci z populacji FAS, u których nie otrzymano potwierdzenia z centralnego laboratorium odnośnie MRD lub czułość testu nie osiągnęła 10⁻⁴. Populacja wzięta pod uwagę przy ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, 103 os. – populacja EP-ES (ang. <i>primary endpoint efficacy set</i>) – wszyscy pacjenci z populacji EP-FAS z całkowitą odpowiedzią hematologiczną i MRD >10⁻³. Populacja wzięta pod uwagę przy ocenie odpowiedzi w zakresie MRD, 110 os. – populacja <i>key secondary endpoint FAS</i> – wszyscy pacjenci z populacji FAS bez obecności chromosomu Philadelphia i z całkowitą odpowiedzią hematologiczną. Populacja wzięta pod uwagę przy ocenie m.in. przeżycia wolnego od nawrotu choroby. 	<p>RFS),</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>), przeszczepienie HSCT.
<p>Study 148 (Goekbuget 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badanie retrospektywne, nieinterwencyjne opis randomizacji: nd, zaślepienie: nd, wieloośrodkowe, interwencje: stosowano standardową opiekę medyczną dedykowaną tej populacji chorych, zgodnie z obowiązującymi w danym kraju protokołami leczenia (m.in. GMALL, GIMEMA, GRAALL, PETHEMA, UKALL, NILG, inne), okres obserwacji: 22,5 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy: 9,6-40,6), hipoteza badawcza: nd. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥15 lat, ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B, z brakiem chromosomu Philadelphia – stan całkowitej remisji choroby (zdefiniowanej jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%), obecność minimalnej choroby resztkowej potwierdzona dostępnymi metodami (PCR lub cytometria przepływową), potwierdzona w teście o minimalnej czułości 10⁻⁴ przeprowadzonym co najmniej 2 tygodnie od ostatniej chemioterapii ogólnoustrojowej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 272 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>, RFS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>, OS), czas trwania całkowitej remisji (ang. <i>duration of remission</i>), 100 dniowa śmiertelność po przeszczepieniu HSCT.

Opis metodyki badania MT 103-202 oraz szczegółowy opis badań opisanych w powyższej tabeli znajduje się w AKL wnioskodawcy na stronach 77-87.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do oceny jakości badań bez grupy kontrolnej, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, wykorzystano narzędzie NICE. Badania BLAST oraz MT 103-202 uzyskały maksymalną liczbę możliwych do zdobycia punktów (8 pkt.). Badanie Study 148 otrzymało 6 z 8 możliwych do zdobycia punktów. Utrata punktów wynikała z braku stwierdzenia, że rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny oraz z faktu iż nie było to badanie prospektywne.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy str. 68):

- „Do próby klinicznej BLAST włączono pacjentów bez względu na obecność genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia; jednakże w ramach analizy wyników uwzględniono jedynie chorych bez obecności zmian w kariotypie”;
- „Do badania BLAST włączono chorych będących zarówno w pierwszej i drugiej (zgodnie z zapisami PL dla Blincyto) jak również trzeciej całkowitej remisji choroby (CR3); jednakże łączny odsetek chorych, będących w trzeciej remisji choroby był marginalny i wynosił jedynie 2%”;
- „Do badania - Study 148, pierwotnie włączono populację szerszą niż ta określona kryteriami badania BLAST, dlatego też konieczne było przeprowadzenie dostosowania w ramach analizy pośredniej”;
- „W badaniu Study 148 marginalny udział chorych będących w drugiej całkowitej remisji choroby, zatem brak analizy porównawczej BLINA vs SoC w populacji pacjentów będących w drugiej całkowitej remisji choroby (CR2)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Bez dodatkowych uwag.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy str. 68):

- „[redacted]”;
- „Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność leczenia blinatumomabu względem wybranego komparatora we wnioskowanej populacji”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Bez dodatkowych uwag.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące skuteczności dla blinatumomabu (z badania BLAST) dane dla komparatora (z badania Study 148), [redacted] Metoda ta została opisana w AKL wnioskodawcy na str. 44-46.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące dodatkowej oceny skuteczności pochodzące z badania MT 103-202, przeprowadzone w populacji pacjentów podobnej do wnioskowanej (dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, będących w pierwszej lub kolejnej pełnej remisji, ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową na poziomie $\geq 10^{-4}$ po zastosowaniu indukcji i konsolidacji). Wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 49-55.

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

Wyniki dla blinatumomabu (BLIN)

Przeżycie całkowite

Podczas leczenia BLIN doszło do wystąpienia 48 przypadków zgonu. Mediana całkowitego przeżycia w populacji ogółem (110 os.) wyniosła 36,5 [95% CI: 19,8; NR] miesiąca. Oszacowany na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* wskaźnik 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosi 67% [95% CI: 58; 75].

Wyniki przeżycia całkowitego w podgrupach wskazują, iż uzyskanie odpowiedzi MRD po 1 cyklu leczenia BLIN związane jest z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego w grupie MRD *responders* wyniosła odpowiednio 38,9 miesięcy, podczas gdy w podgrupie MRD *non-responders* - 12,5 miesięcy. Obliczona przez autorów publikacji wartość hazardu względnego dla tego porównania wynosi: 2,63 [95% CI: 1,40; 4,96], $p=0,002$. Obliczone przez autorów pracy skumulowane 18-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie MRD *responders* wyniosło 70% [95% CI: 59; 79], podczas gdy w podgrupie MRD *non-responders* – 34% (95% CI: 15; 54).

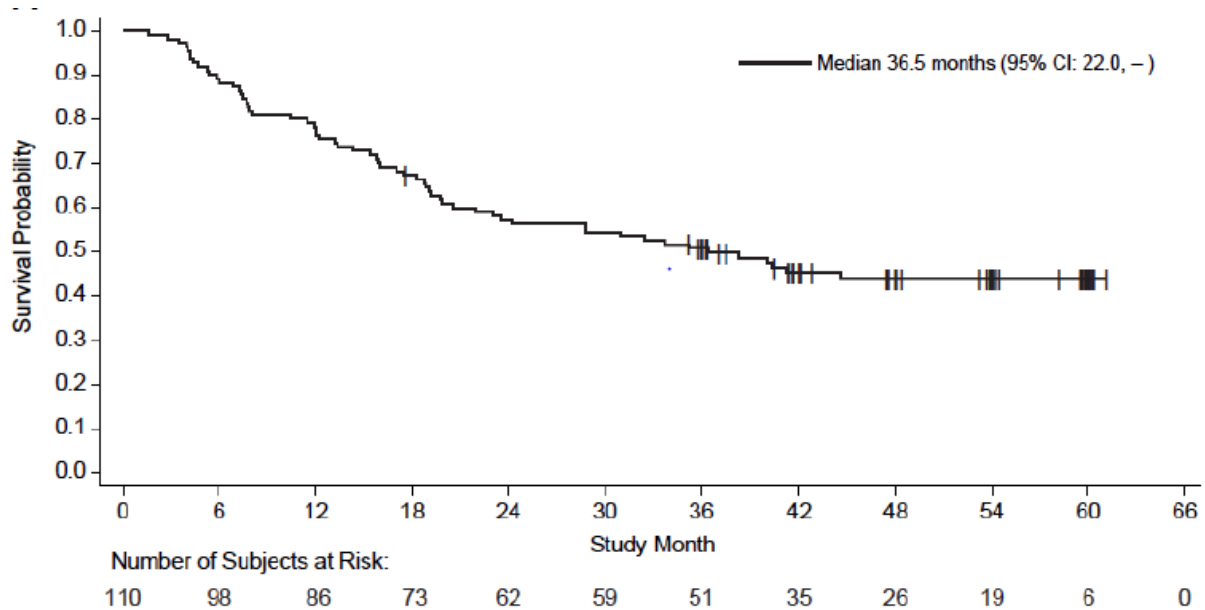
Analiza w podgrupach względem statusu wznowy choroby, wskazała, że chorzy znajdujący się w pierwszej remisji choroby (CR1) cechowali się dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z przeżyciem całkowitym obserwowanym w populacji chorych, będących w kolejnej remisji (CR2/3).

Wyniki dostępne w ramach najdłuższej dostępnej obserwacji klinicznej (mediana okresu obserwacji klinicznej -53,1 miesiąca) w zakresie przeżycia całkowitego chorych są spójne z wynikami analizy pierwotnej. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 36,5 miesiąca [95%CI: 22,0; NR]. Przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź MRD – MRD *responders*, w porównaniu z populacją MRD *non-responders*. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w populacji chorych, z grupy MRD *responders* po podaniu 1 cyklu leczenia BLIN, jak również w populacji w populacji MRD *responders* będących w pierwszej całkowitej remisji choroby (CR1), poddanych terapii BLIN i subpopulacji, chorych będących w ciągłej całkowitej remisji choroby po leczeniu BLIN oraz wykonano u nich procedurę przeszczepienia HSCT.

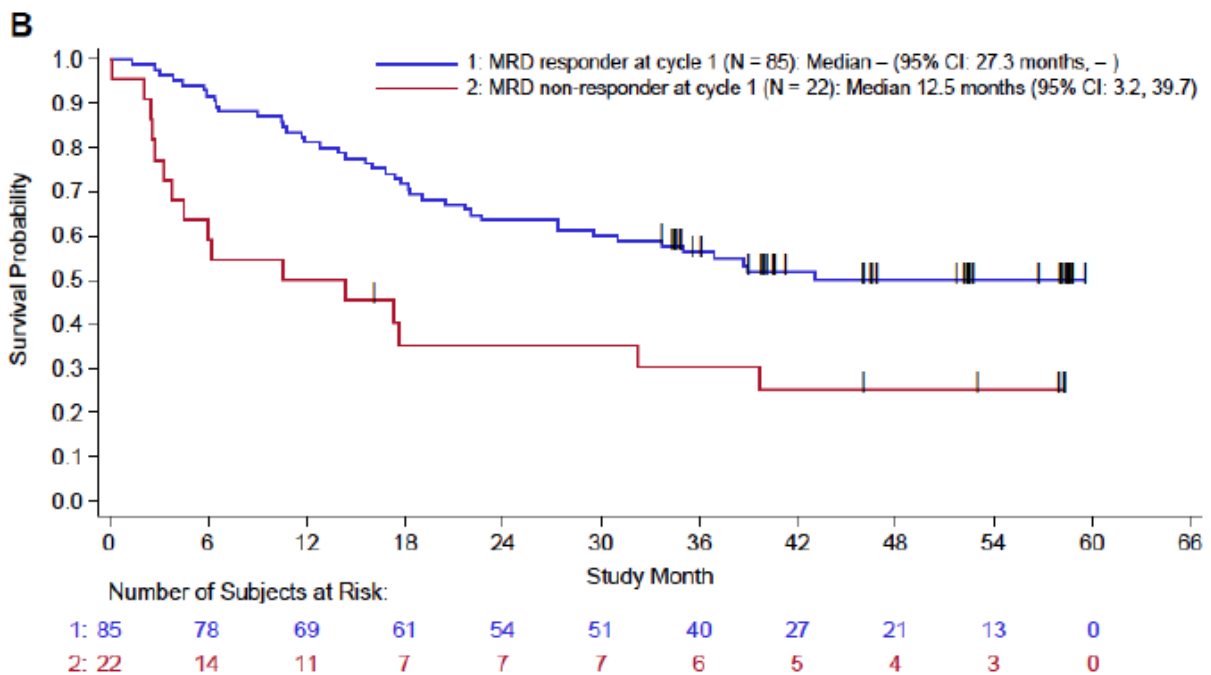
Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 13. Przeżycie całkowite – badanie BLAST (Goekbuget 2018, Goekbuget 2018a)

Punkt końcowy	Subpopulacja	Okres obserwacji (mediana)	N	Mediana (miesiące) [95% CI]
Analiza pierwotna				
Przeżycie całkowite	Ogółem	30 m-cy	110	36,5 [19,8-NR]
	MRD responders	30 m-cy	85	38,9 [33,7-NR]*
	MRD non-responders	30 m-cy	22	12,5 [3,2-NR]*
Dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej				
Przeżycie całkowite	Ogółem	53,1 m-cy	110	36,5 [22,0-NR]
	MRD responders	53,1 m-cy	85	nie osiągnięto [27,3- NR]
	MRD non-responders	53,1 m-cy	22	12,5 [3,2-39,7]
NR: nie osiągnięto; *z analizy punktowej (ang. <i>landmark analysis</i>) wyników wyłączono 3 pacjentów z powodu braku oznaczonej odpowiedzi MRD (1 pacjent) oraz zbyt małej czułości testu (2 pacjentów).				



Ryc. 1. Przeżycie całkowite ogółem, dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej – badanie BLAST (Goekbuget 2018a)



Ryc. 2. Przeżycie całkowite w grupie MRD responders vs non MRD-responders, dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej – badanie BLAST (Goekbuget 2018a)

Przeżycie wolne od wznowy choroby

Łącznie wśród wszystkich pacjentów leczonych BLIN mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 18,9 [95% CI: 12,3-35,2] miesięcy. Oszacowane na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 54% [95% CI: 33; 70].

Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią MRD wyniosła 23,6 [95% CI: 17,4; NR] miesięcy i była istotnie dłuższa w porównaniu do grupy, która nie osiągnęła odpowiedzi MRD - wynoszącej 5,7 [95% CI: 1,6-13,6] miesięcy. Wskaźnik 18-miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby w tej grupie chorych wynosił odpowiednio 58% [95% CI: 46; 68] oraz 20% [95% CI: 5; 42].

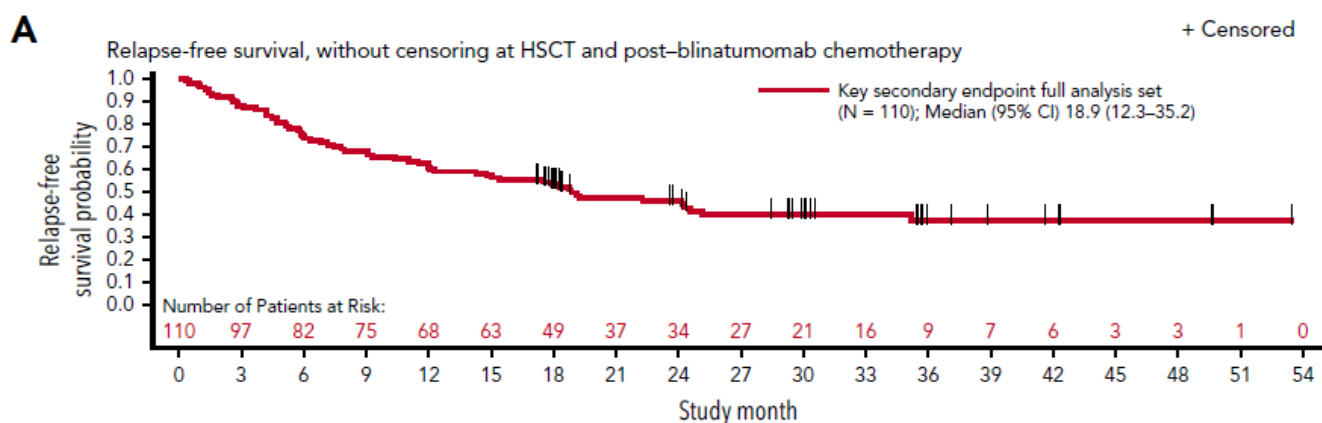
Wyniki analizy w podgrupach, wskazują że mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby populacji chorych będących w pierwszej remisji choroby (CR1) była istotnie wyższa i wyniosła 24,6 [95% CI:18,7; NR] miesięcy w porównaniu z przeżyciem obserwowanym w podgrupie chorych będących w kolejnej remisji choroby (CR2+), którego mediana wyniosła 11 [95% CI: 6,8; 15,4] miesięcy. Wartość hazardu względnego dla tego porównania wynosi 2,09 [95% CI: 1,26; 3,48], $p = 0,004$.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

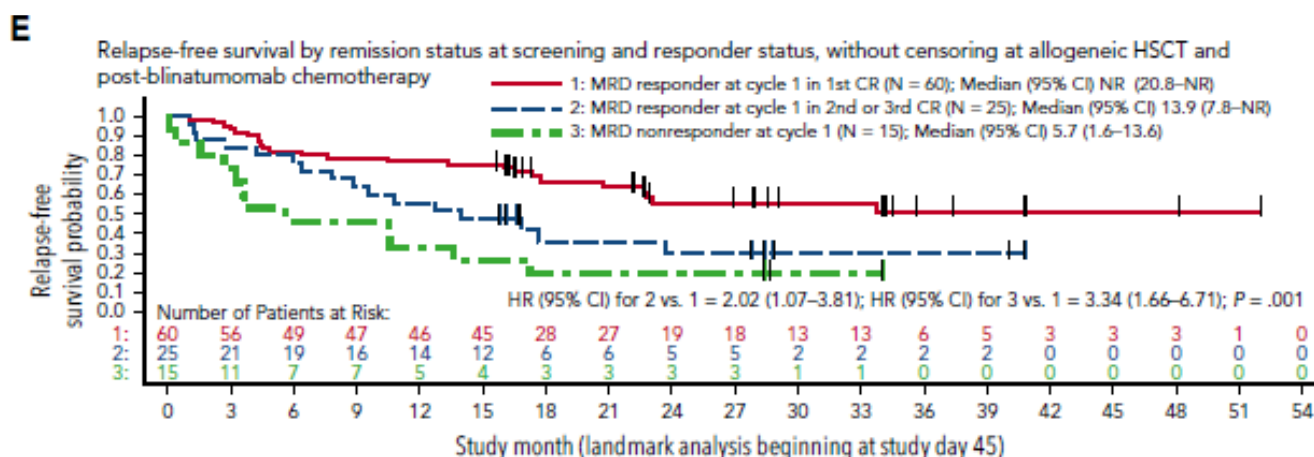
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od wznowy choroby – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Punkt końcowy	Subpopulacja	Okres obserwacji (mediana)	N	Mediana (95% CI)
Analiza pierwotna				
Przeżycie wolne od wznowy choroby	Ogółem	29,9 m-cy	110	18,9 [12,3-35,2]
	MRD responders	29,9 m-cy	85	23,6 [17,4-NR]
	MRD non-responders	29,9 m-cy	15	5,7 [1,6-13,6]

NR: nie osiągnięto



Ryc. 3. Przeżycie wolne od wznowy choroby ogółem, analiza pierwotna – badanie BLAST (Goekbuget 2018)



Ryc. 4. Przeżycie wolne od wznowy choroby w grupie MRD responders vs non MRD –responders i w zależności od statusu wznowy, analiza pierwotna – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

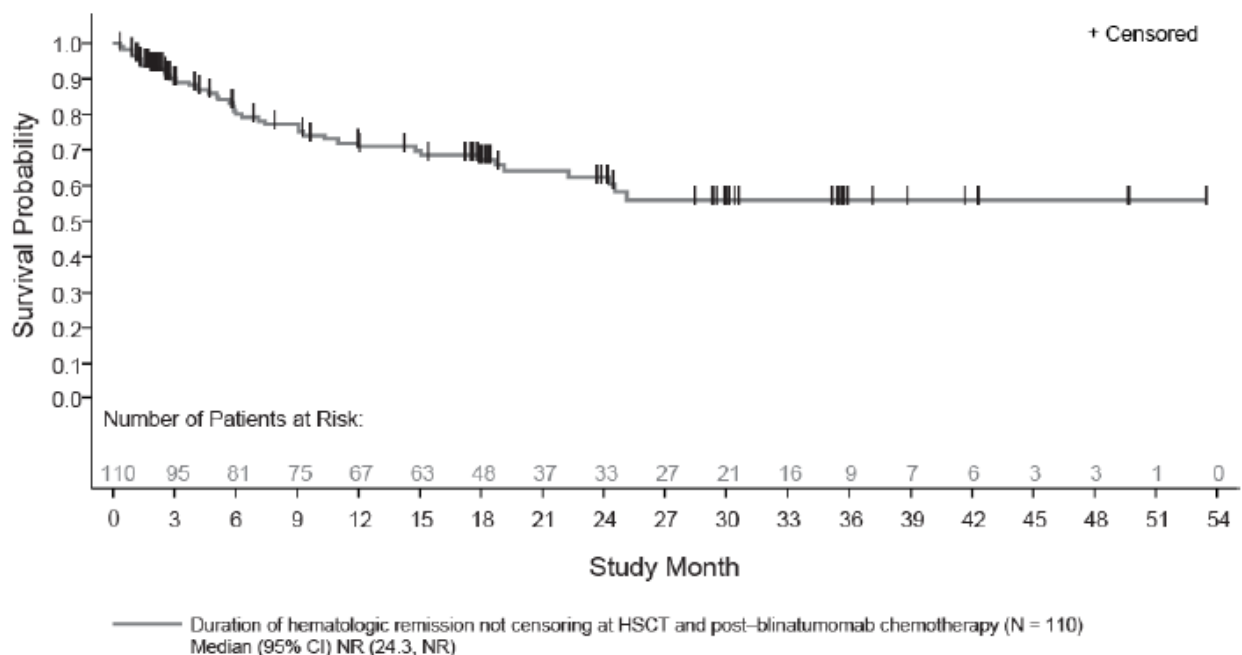
Czas trwania całkowitej remisji choroby

Łącznie spośród 110 pacjentów 48 pozostawało w stanie całkowitej remisji (z czego 36 chorych, u których przeprowadzono HSCT), u 38 wystąpiła nawrót choroby podczas gdy 24 zmarło w czasie trwania całkowitej remisji choroby. Autorzy badania BLAST podali, iż mediana czasu trwania remisji choroby dla populacji ogółem nie została osiągnięta.

Podobnie w podgrupie MRD *responders* i *non MRD responders* mediana ta nie została osiągnięta. Wskaźnik 18-miesięcznego prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby w grupach wyniósł odpowiednio 77% [95% CI: 67; 85] oraz 53% [95% CI: 30; 80]. Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest nieistotna statystycznie ($p=0,14$).

Wyniki kolejnej analizy w podgrupach względem statusu wznowy choroby wskazują, że w przypadku badanych z pierwszą remisją mediana czasu trwania remisji nie została osiągnięta. Mediana czasu trwania całkowitej remisji została określona tylko dla pacjentów z drugą lub kolejną remisją i wynosiła 19,1 miesiąca.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.



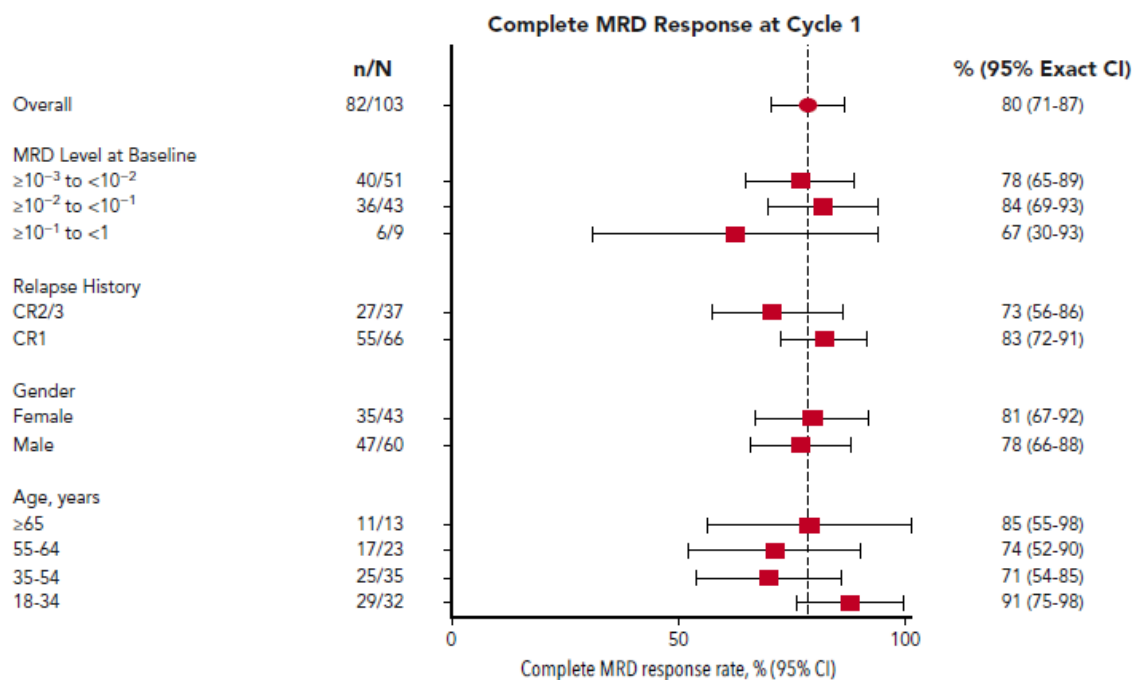
Ryc. 5. Czas trwania całkowitej hematologicznej remisji choroby, analiza pierwotna – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Całkowita odpowiedź MRD

Po podaniu 1 cyklu leczenia BLIN uzyskano odsetek 78% całkowitej odpowiedzi MRD (88 ze 113 os.). Dwóch kolejnych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź MRD po cyklu 2 leczenia, podanie kolejnych cykli leczenia BLIN (cykl 3. i 4.) nie skutkowało wystąpieniem dodatkowych przypadków całkowitej odpowiedzi MRD.

Przeprowadzona przez autorów publikacji analiza w podgrupach, względem wybranych cech klinicznych (m.in. wieku, płci, poziomu MRD oraz statusu wznowy na początku trwania badania) wskazała, że żadna z cech nie wpływała znacząco na odsetek całkowitej odpowiedzi MRD.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.



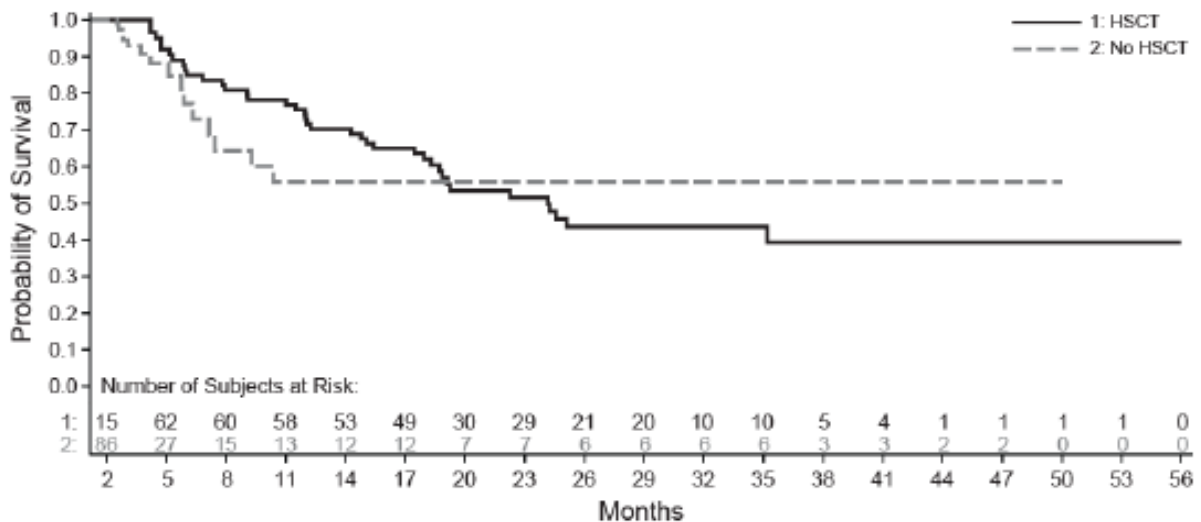
Ryc. 6. Całkowita odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia BLIN w zależności od cech wyjściowych pacjentów – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Przeszczepienie HSCT

Łącznie spośród 110 analizowanych pacjentów, 74 (67%) chorych przeszło przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego. Trzydzieści sześć z tych 74 osób (49%) pozostaje w remisji. Dziewięciu z 36 pacjentów (25%), którzy nie zostali poddani procedurze przeszczepienia HSCT lub chemioterapii po leczeniu BLIN nadal pozostawało w remisji całkowitej.

W przypadku populacji chorych, będących w pierwszej remisji choroby (CR1) zaplanowana analiza przeżycia całkowitego, nie wskazała istotnych różnic pomiędzy pacjentami z przeszczepem komórek macierzystych szpiku kostnego, a pacjentami bez przeszczepu (OR=1,83 [95%CI: 0,69; 4,9], p=0,24). W podgrupie chorych, będących w drugiej lub kolejnej remisji choroby, nieprzeprowadzenie przeszczepienia HSCT związane było istotnie statystycznie gorszym przeżyciem całkowitym w porównaniu do grupy, poddanej przeszczepieniu (OR=0,31 [95%CI: 0,12; 0,83], p=0,02). Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu, 14,5% zmarło w wyniku nawrotu choroby, w porównaniu z 45,0% w grupie bez przeszczepienia. Podobnie, całkowita śmiertelność u pacjentów po przeszczepieniu była niższa (42,1%) niż w grupie nie poddanej przeszczepieniu (52,5%).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.



Ryc. 7. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów poddanych przeszczepieniu vs niepoddanych przeszczepieniu HSCT – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Jakość życia

Leczenie BLIN wiązało się z poprawą w zakresie części komponentów stanowiących składową kwestionariusza EQ-5D. W porównaniu z wartością wyjściową na koniec badania (ostatniej oceny) zaraportowano poprawę jakości życia w zakresie komponenty dotyczącej wykonywania zwykłych czynności dnia codziennego jak również w zakresie negatywnych doświadczeń/odczuć w tym bólu, dyskomfortu niepokoju i przygnębienia.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wg kwestionariusza EQ-5D – badanie BLAST (Raport EMA)

Komponenta	Wartość <i>baseline</i> , średnia (SE)	Najwyższa obserwowana zmiana w cyklach 1 do 4 w stosunku do <i>baseline</i> (C1-C4), średnia	Zmiana na koniec badania w stosunku do <i>baseline</i> średnia (SE)
Zdolność poruszania się	1,2 (0,0)	-0,2 (0,1)/C4	0,1 (0,1)
Samoopieka	1,1 (0,0)	-0,1 (0,1)/C4	0,0 (0,0)
Zwykłe czynności	1,5 (0,1)	-0,1 (0,1)/C3+C4	-0,1 (0,1)
Ból i dyskomfort	1,4 (0,0)	-0,2 (0,2)/C4	-0,1 (0,1)
Niepokój i przygnębienie	1,4 (0,1)	-0,2 (0,1)/C2	-0,1 (0,1)

Pomiar wykonano 29 dnia każdego cyklu

Wyniki dla komparatora (opieka standardowa, SoC)

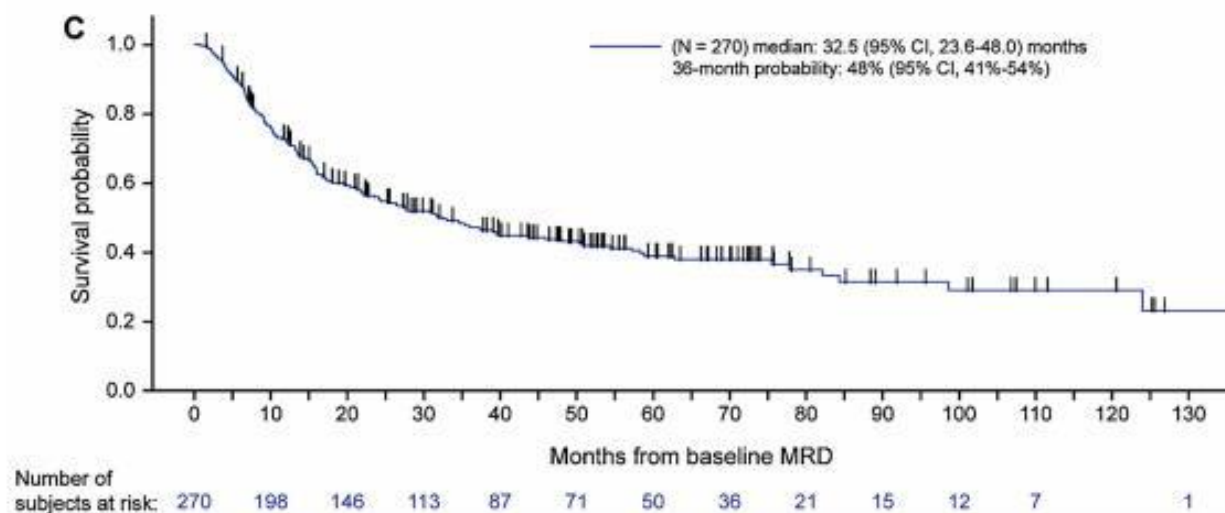
Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 32,5 [95% CI: 23,6; 48,0] miesiąca. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia ogółem wynosi 48% (95%CI: 41%; 54%).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 16. Przeżycie całkowite – badanie Study 148 (Goekbuget 2019)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (miesiące) [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)	SoC	272	32,5 [23,6; 48,0]



Ryc. 8. Przeżycie całkowite – badanie Study 148 (Goekbuget 2019)

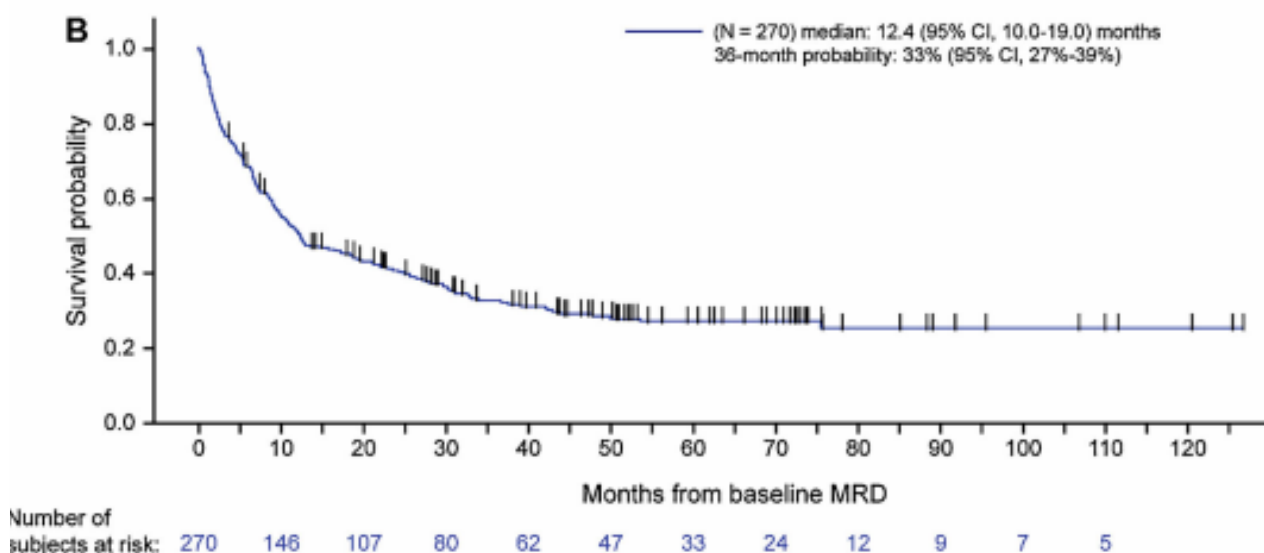
Przeżycie wolne od wznowy choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 12,4 [95% CI: 10; 19] miesiąca. Trzyletni wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniósł 33% [95%CI: 27%; 39%].

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 17. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) – Study 148 (Goekbuget 2019)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (miesiące) [95% CI]
Przeżycie wolne od wznowy choroby	SoC	272	12,4 [10; 19]



Ryc. 9. Przeżycie wolne od wznowy choroby – badanie Study 148 (Goekbuget 2019)

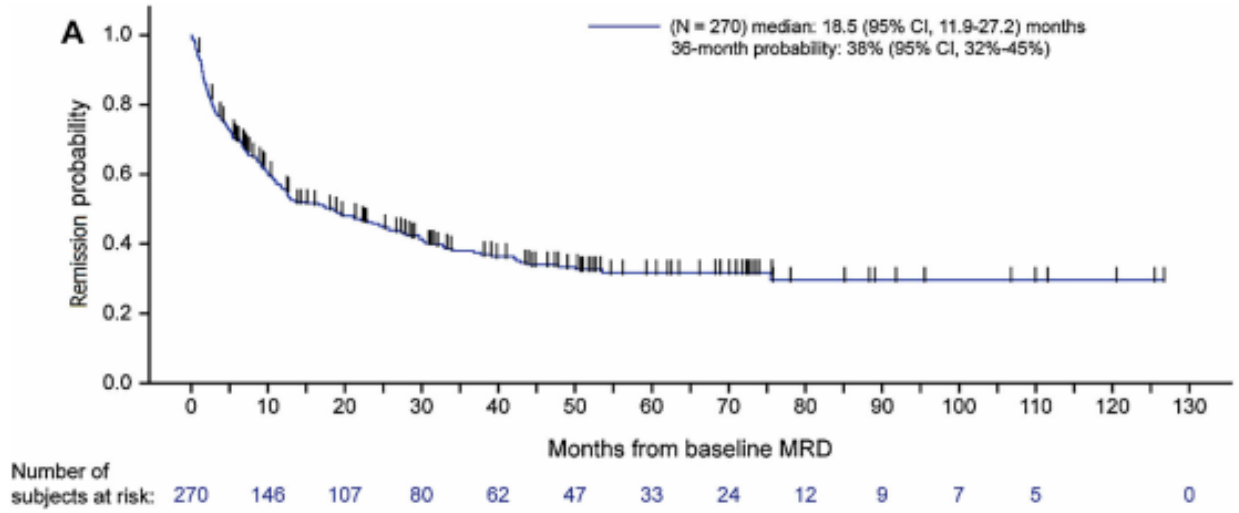
Czas trwania całkowitej remisji choroby

Mediana czasu trwania całkowitej remisji choroby wynosi 18,5 [95% CI: 11,9; 27,2] miesiąca. Trzyletni wskaźnik trwania w całkowitej remisji choroby wynosi 38% [95% CI: 32%; 45%].

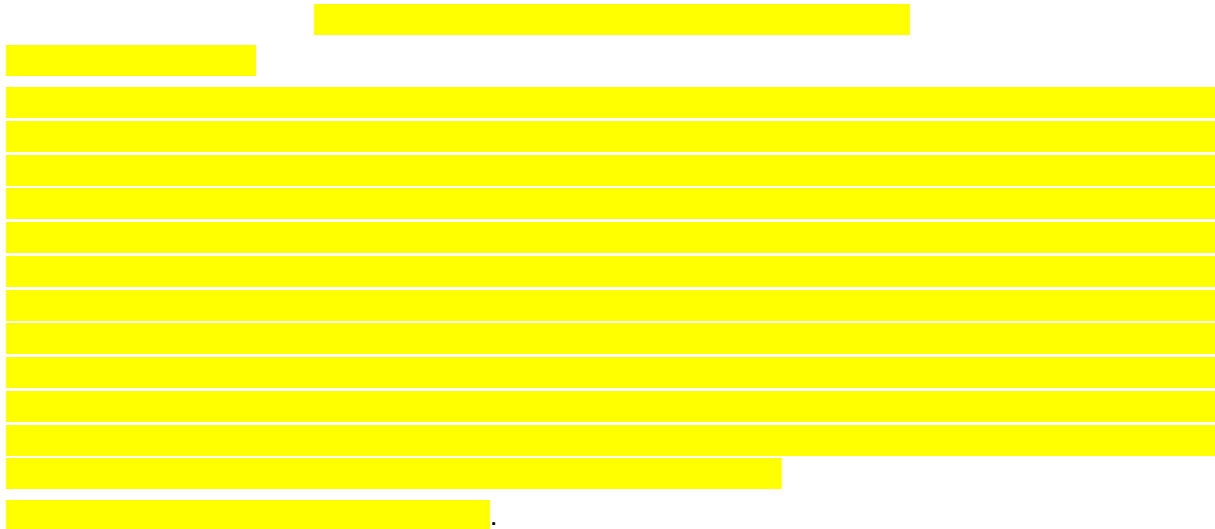
Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 18. Czas trwania całkowitej remisji choroby– badanie Study 148 (Goekbuget 2019)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (miesiące) [95% CI]
Czas trwania całkowitej remisji choroby	SoC	272	18,5 [11,9; 27,2]



Ryc. 10. Czas trwania remisji choroby – badanie Study 148 (Goekbuget 2019)



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla blinatumomabu (z badania BLAST).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badania MT 103-202, przeprowadzone w populacji pacjentów podobnej do wnioskowanej (dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, będących w pierwszej lub kolejnej pełnej remisji, ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową na poziomie $\geq 10^{-4}$ po zastosowaniu indukcji i konsolidacji). Wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 55-57.

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

Wyniki dla blinatumomabu (BLIN)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu BLAST w okresie leczenia BLIN zareportowano łącznie 2 śmiertelne zdarzenia niepożądane (oba zdarzenia wystąpiły podczas podania 1 cyklu leczenia BLIN). Pierwszy chory zmarł w wyniku powikłań po nietypowym zapaleniu płuc z grypą H1N1, zdarzenie to zostało uznane jako związane z terapią. Drugi pacjent zmarł w wyniku krwotoku podtwardówkowego, zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z terapią.

Po zakończeniu leczenia BLIN prowadzący badanie zareportowali łącznie 4 śmiertelne zdarzenia. Dwa przypadki zgonu, pierwszy będący konsekwencją wieloogniskowej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (dzień 124 po leczeniu BLIN), drugi w wyniku choroby GVHD (136 dzień po leczeniu BLIN) miały miejsce wśród pacjentów, którzy przeszli procedurę HSCT. Kolejne dwa przypadki zgonu będące następstwem progresji choroby (154 dzień po BLIN) oraz niewydolności narządowej (359 dzień po leczeniu BLIN) po kolejnej wznowie choroby, u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu BLAST po podaniu pierwszego cyklu leczenia BLIN wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Odsetek chorych, którzy doświadczyli wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po podaniu 2., 3. i 4. cyklu leczenia BLIN wyniósł odpowiednio u 85%, 79% oraz 75%.

Łącznie u 33% i 27% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Odpowiednio u 29% i 22% osób zdarzenia te zostały ocenione jako zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane ogółem – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Punkt końcowy	N	AE ogółem	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	116	116 (100,0)	38 (33,0)	31 (27)

Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki badania BLAST wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakie wystąpiły u osób przyjmujących BLIN były: gorączka (88,8%), ból głowy (37,9%), drgawki (30,2%), dreszcze (25,9%), zmęczenie (24,1%), nudności (23,3%), wymioty (22,4%), biegunka (19,8%), hipokalemia (15,5%), neutropenia (15,5%), bezsenność (14,7%), afazja (12,9%), ból stawów (12,9%), kaszel (12,9%), obniżenie ciśnienia krwi (12,1%) oraz zaparcia (11,2%).

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie te poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów przyjmujących BLIN. Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 36-38.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wybrane poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Zdarzenie niepożądane	N	n (%)
Gorączka	116	103 (88,8)
Ból głowy	116	44 (37,9)
Drgawki	116	35 (30,2)
Dreszcze	116	30 (25,9)
Zmęczenie	116	28 (24,1)
Nudności	116	27 (23,3)
Wymioty	116	26 (22,4)
Biegunka	116	23 (19,8)
Hipokalemia	116	18 (15,5)
Neutropenia	116	18 (15,5)
Bezsennaść	116	17 (14,7)
Afazja	116	15 (12,9)
Ból stawów	116	15 (12,9)
Kaszel	116	15 (12,9)
Obniżenie ciśnienia krwi	116	14 (12,1)
Zaparcie	116	13 (11,2)

Poszczególne zdarzenia niepożądane 3. stopnia

Wyniki badania BLAST wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia, jakie wystąpiły u osób przyjmujących BLIN były: gorączka (7,8%), drgawki (5,2%), leukopenia (4,3%), ból głowy (3,4%), neutropenia (3,4%), anemia (2,6%), encefalopatia (2,6%), zwiększenie poziomu białka C-reaktywnego (2,6%), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (2,6%), infekcje *Streptococcus aureus sp.* (2,6%) oraz infekcja w miejscu podania (2,6%).

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie te poszczególne zdarzenia niepożądane 3. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów przyjmujących BLIN. Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 36-38.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wybrane poszczególne zdarzenia niepożądane 3. stopnia – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Zdarzenie niepożądane 3. stopnia	N	n (%)
Gorączka	116	9 (7,8)
Drgawki	116	6 (5,2)
Leukopenia	116	5 (4,3)
Ból głowy	116	4 (3,4)
Neutropenia	116	4 (3,4)
Anemia	116	3 (2,6)
Encefalopatia	116	3 (2,6)
Zwiększenie poziomu białka C-reaktywnego	116	3 (2,6)
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej	116	3 (2,6)
Infekcje <i>Streptococcus aureus sp.</i>	116	3 (2,6)
Infekcja w miejscu podania	116	3 (2,6)

Poszczególne zdarzenia niepożądane 4. stopnia

Wyniki badania BLAST wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi 4. stopnia, jakie wystąpiły u pacjentów przyjmujących BLIN, były: neutropenia (13,8%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,4%), trombocytopenia (2,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (2,6%), encefalopatia (1,7%), leukopenia (1,7%), anemia (0,9%) oraz obniżenie ciśnienia krwi (0,9%).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane 4. stopnia – badanie BLAST (Goekbuget 2018)

Zdarzenie niepożądane 4. stopnia	N	n (%)
Neutropenia	116	16 (13,8)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	116	4 (3,4)
Trombocytopenia	116	3 (2,6)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	116	3 (2,6)
Encefalopatia	116	2 (1,7)
Leukopenia	116	2 (1,7)
Anemia	116	1 (0,9)
Obniżenie ciśnienia krwi	116	1 (0,9)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto (ChPL Blincyto), zdarzeniami niepożądanymi 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 naczyń: 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 kończyn;
- 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.

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Blincyto:

- 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 allopurynol lub rasbirykaza), 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.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa ze strony internetowej EMA i URPL:

- EMA: w grudniu 2015 roku, produkt leczniczy Blincyto został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem,
- URPL: 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. W większości przypadków zapalenie trzustki nastąpiło w ciągu 12 dni po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem (mediana czasu wynosiła 7,5 dnia) oraz u pacjentów leczonych dużymi dawkami steroidów, wcześniej leczonych środkami, które mogą powodować zapalenie trzustki lub z wcześniej zdiagnozowaną chorobą trzustki. W przypadku podjęcia leczenia blinatumomabem należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki. Podawanie blinatumomabu należy wstrzymać w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 i wznowić w dawce 9 mikrogramów/ dobę po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 oraz zwiększyć do dawki 28 mikrogramów/dobę po upływie 7 dni, jeśli nie wystąpiły objawy nawrotu choroby. Należy rozważyć całkowite wstrzymanie terapii blinatumomabem w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki w 4 stopniu nasilenia (URPL 2016).

W dniu 20.01.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych EMA, URPL i FDA w celu zidentyfikowania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa innych niż przedstawione w AKL wnioskodawcy, czy też innych niż zawarte w ChPL Blincyto.

4.3. Komentarz Agencji

Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność leczenia blinatumomabu względem komparatora we wnioskowanej populacji. Porównanie przeprowadzono na podstawie [REDACTED].

Do AKL wnioskodawcy włączono jeden opublikowany przegląd systematyczny *Bassan 2019*, jednak nie dotyczył on skuteczności, czy też bezpieczeństwa ocenianej interwencji (blinatumomab), a oceny wpływu choroby resztkowej na odległe wyniki leczenia wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną.

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 z użyciem produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD, ang. minimal residual disease) $\geq 0,1\%$.”

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

Porównywane interwencje

Blinatumomab (BLIN) z opieką standardową stosowaną w Polsce (SoC, ang. *Standard of care*)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). „Z uwagi na minimalne różnice między perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowej prezentacji wyników analizy z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ.”

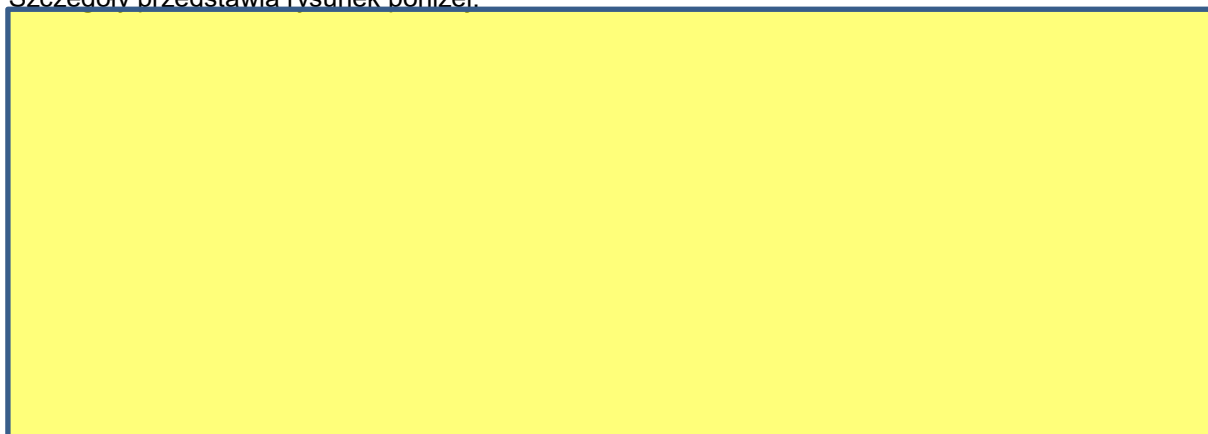
Horyzont czasowy

Dożywotni

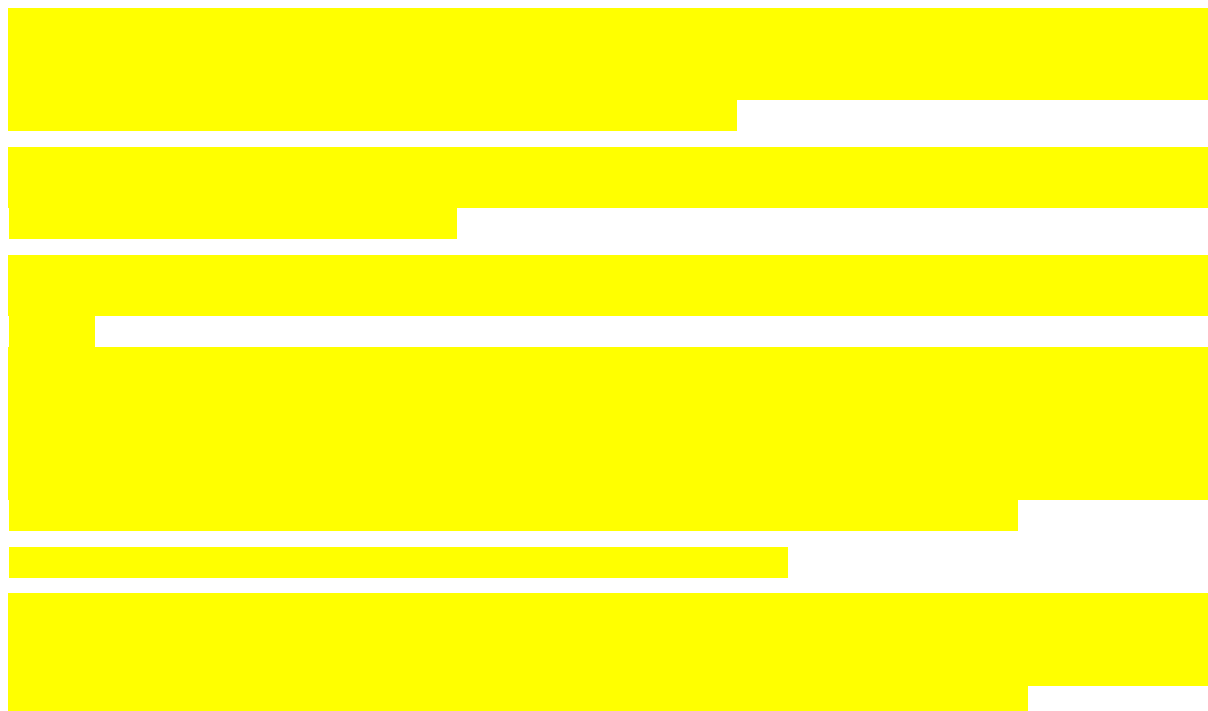
Model

Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku (), odsetka mężczyzn (), masy ciała () oraz powierzchni ciała () przyjęto na podstawie .

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu względem SoC jest .

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

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej technologii oraz źródeł danych na podstawie których zostały określone.

Tabela 23. Zestawienie wejściowych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej interwencji.

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych/uwagi
1	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie BLIN		
2	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie SoC		
3	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT		

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry dotyczące OS i RFS.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt blinatumomabu;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu;
- koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego;
- koszty oceny stanu zdrowia pacjenta; koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT); koszty leczenia po nawrocie.

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/uwagi
1	Cena hurtowa produktu leczniczego Blincyto za opakowanie jednostkowe	Wariant bez RSS: [redacted] Wariant z RSS: [redacted]	Dane wnioskodawcy
2	Koszty hospitalizacji związanej z podaniem BLIN	[redacted]	Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018. - tekst ujednolicony
3	Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN	[redacted]	[redacted]
4	Koszt kwalifikacji do leczenia blinatumomabem	[redacted]	[redacted]
5	Koszty monitorowania leczenia BLIN	[redacted]	Zapisy zaproponowanego PL, Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018, Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach, Załącznik 2 do Zarządzenia nr 30/2019/DGL z dnia 14 marca 2019 r.
6	Koszty oceny stanu zdrowia: SoC oraz przeżycie bez wznowy po zakończeniu terapii BLIN	[redacted]	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach
7	Koszty związane z allo-HSCT	[redacted]	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach, Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 24/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2019, 34. NFZ. Statystyka JGP. Katalog grup. Rok 2017 - Katalog 1a, AE Atriance 2014, GUS Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015, 2016 i 2017 roku., GUS Kwartalne wskaźniki makroekonomiczne, Szczeki k 2013, Giebel 2013, Styczyński 2016
8	Koszt leczenia po wznowie choroby	[redacted]	AWA OT.4351.32.2016
9	Koszt opieki paliatywnej	[redacted]	[redacted]

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. Dopuszcza się również użyteczności mniejszej od 0, odpowiadające stanom zdrowia „gorszymi niż śmierć”.

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

Użyteczności stanów zdrowia	Wartość	Źródło/uwagi
Blinatumomab: w trakcie terapii, bez wznowy choroby	[redacted]	[redacted]
Blinatumomab: brak terapii, bez wznowy choroby	[redacted]	
SoC, przeżycie bez wznowy choroby	[redacted]	
Przeżycie po wznowie choroby	[redacted]	[redacted]
Redukcja użyteczności w okresie 6 miesięcy poprzedzających zgon	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, którzy przeżyli co najmniej 5 lat	[redacted]	Golicki 2017 (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 odstępiono 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		
SoC (opieka standardowa)		
Koszty [PLN]		
LY		
QALY		
Wyniki inkrementalne		
Koszty [PLN]		
LY		
QALY		
ICUR [PLN/QALY]		85 329
ICER [PLN/LY]		74 754

Stosowanie terapii lekiem Blincyto w porównaniu do standardowej opieki (SoC) wiąże się z

Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i 85 329 PLN/QALY bez RSS.

Współczynnik ICER z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i 74 754 PLN/QALY bez RSS.

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

Tabela 27. Zestawienie efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy

Parametr	Blincyto	SoC (standardowa opieka)	Wartość inkrementalna
Lata życia skorygowane o jakość - QALY (zdyskontowane)			
Przeżycie bez wznowy choroby			
Przeżycie po wznowie choroby			
Łącznie			
Lata życia - LY (zdyskontowane)			
Przeżycie bez wznowy choroby			
Przeżycie po wznowie choroby			
Łącznie			

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

Koszty różniące	Blincyto (z RSS/bez RSS) [PLN]	SoC (opieka standardowa) [PLN]	Wartość inkrementalna (z RSS/bez RSS) [PLN]
Przeżycie bez wznowy			
Leki			
Koszty podania			
Łącznie: leki i podanie			
Allo-SCT			
Ocena stanu zdrowia			
Łącznie w ramach przeżycia bez wznowy			

Koszty różniące	Blincyto (z RSS/bez RSS) [PLN]	SoC (opieka standardowa) [PLN]	Wartość inkrementalna (z RSS/bez RSS) [PLN]
Przeżycie po wznowie			
Leczenie wznowy			
Łączne koszty			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu (uwzględnienie leczenia minimalnej choroby resztkowej) w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 w porównaniu do standardowej opieki (SoC) 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,

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 1 000 symulacji 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.

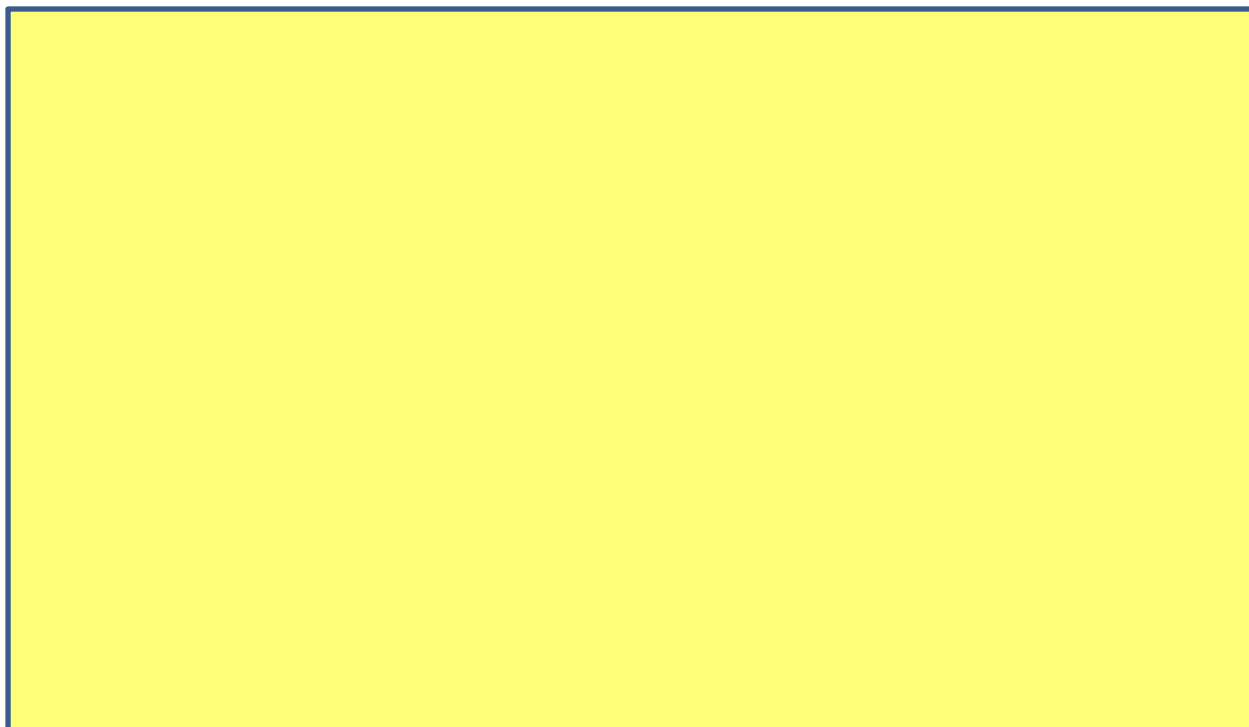
Tabela 29. Parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych
Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN			
Koszty związane z przeszczepieniem allo-HSCT			
Koszt leczenia po wznowie choroby			
Użyteczności: przeżycie bez wznowy			
Użyteczność: przeżycie po wznowie			
Odsetek mężczyzn			
Wiek początkowy			
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: BLIN			
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT			

¹ 147 024 zł

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych
RFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W związku z nieznacznymi różnicami wyników analizy głównej pomiędzy wariantami z RSS i bez RSS, poniżej przedstawiono jedynie wyniki w wariancie z RSS.



Wykres 12. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BLIN z SoC (opieka standardowa) - z RSS.

Wyniki analizy mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania BLIN w porównaniu do SoC (opieki standardowej).

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności przy uwzględnieniu RSS.



Wykres 13. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BLIN vs SoC (opieka standardowa) - z RSS.



Deterministyczna analiza wrażliwości

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

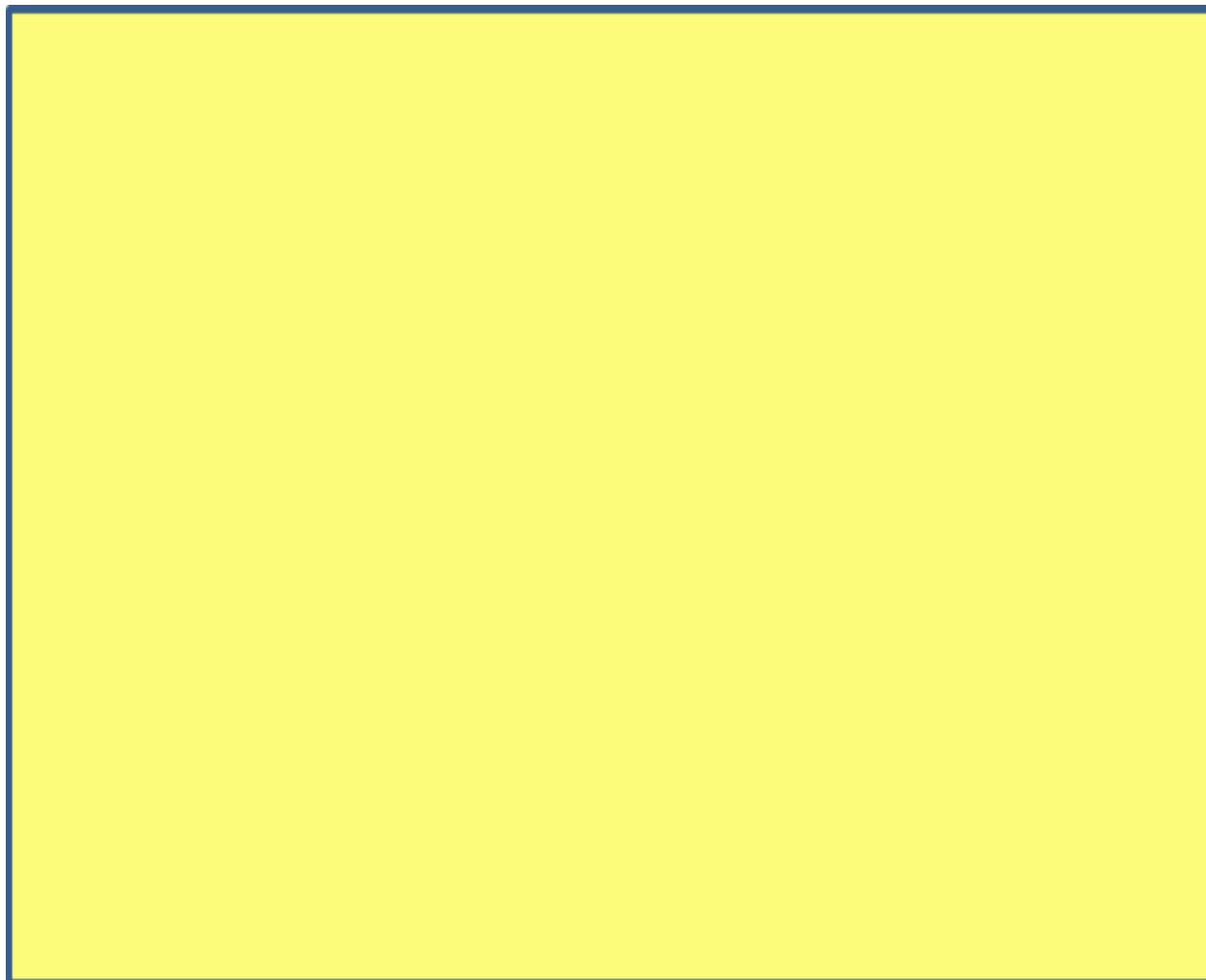
- Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN
- Koszty kwalifikacji do programu lekowego leczenia BLIN
- Koszty monitorowania leczenia: BLIN
- Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)
- Koszt leczenia po wznowie choroby
- Koszt opieki paliatywnej
- Użyteczności: przeżycie bez wznowy
- Użyteczność: przeżycie po wznowie
- Czas, od którego uwzględniona zostaje użyteczność z populacji ogólnej
- Odsetek mężczyzn
- Wiek początkowy
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: BLIN
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: SoC
- Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT
- RFS i OS
- Stopy dyskontowe
- Horyzont czasowy w modelu

Z uwagi na obszerność danych odstąpiono od ich zamieszczania w niniejszej analizie, szczegółowe dane znajdują się w tabeli 30 AE wnioskodawcy, a wyniki w rozdziale 2.6.3 AE 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] bez RSS i [redacted] z RSS – osiągnięto przy horyzoncie czasowym na poziomie 20 lat.

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado dla wybranych (15) scenariuszy, które mają największy wpływ na ICER. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego, dla QALY.



Wykres 14. Wykres tornado – wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (BLIN vs. SoC), wariant z RSS, perspektywa NFZ.

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 dożywni [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 ocenianej populacji. Wnioskodawca 3 dokumenty: *Delea 2018*, *PBS 2018* i *NICE 2019* odnoszące się do efektywności kosztowej BLIN względem SoC. 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. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*) $\geq 0,1\%$.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz kosztów efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywotnim horyzoncie czasowym (). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszt blinatumomabu; koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu; koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego; koszty oceny stanu zdrowia pacjenta; koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT); koszty leczenia po nawrocie.

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Wyniki

Stosowanie terapii lekiem Blincyto w porównaniu do standardowej opieki (SoC) wiąże się z

Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na PLN/QALY z RSS i 85 329 PLN/QALY bez RSS. Współczynnik ICER z perspektywy NFZ oszacowano na z RSS i 74 754 PLN/QALY bez RSS.

Analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia blinatumomabem w populacji dorosłych chorych na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, w pierwszej całkowitej remisji (CR) ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD). Wnioskodawca odnalazł 3 dokumenty: *Delea 2018*, *PBS 2018* oraz *NICE 2019* odnoszące się do efektywności kosztowej BLIN względem SoC.

Analizy Agencji odnalazły ocenę PBS z 2019 roku.

Praca *Delea 2018* została opublikowana w formie abstraktu i przedstawia streszczenie metodologii oraz wyników oryginalnej analizy ekonomicznej. W pracy *Delea 2018* oceniono efektywność kosztów stosowania blinatumomabu w porównaniu do standardowej opieki medycznej (ang. *Standard of Care*; SoC) w populacji dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD) większą lub równą 0,1%.

Publikacje *PBS 2018* i *2019* oraz *NICE 2019* przedstawiają wyniki z oceny raportów oceny technologii medycznych.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 31. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w ocenianej populacji.

	<i>Delea 2018</i>	<i>PBS 2018 i 2019</i>	<i>NICE 2019</i>
Populacja	Dorośli chorzy na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, w pierwszej całkowitej remisji (CR) ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD)		
Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> blinatumomab standardowa opieka (SoC, <i>standard of care</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> blinatumomab, chemioterapia (schemat konsolidacji) 	<ul style="list-style-type: none"> blinatumomab standardowa opieka (SoC, <i>standard of care</i>) oparta na podawaniu chemioterapii
Charakterystyka populacji uwzględnione w modelu	Blinatumomab: zgodna z badaniem BLAST. SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (nie podano szczegółów) Charakterystykę populacji skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i> . (nie podano szczegółów)	Blinatumomab: zgodna z badaniem BLAST. SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: <i>Study 20120148</i>) Charakterystykę populacji skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i> .	Blinatumomab: zgodna z badaniem BLAST. SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: <i>Study 20120148</i>) Charakterystykę populacji skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i> .
Rodzaj analizy	Koszty-żyteczność (CUA) oraz koszty-efektywność (CEA).	Koszty-żyteczność (CUA) oraz koszty-efektywność (CEA).	Koszty-żyteczność (CUA).
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.		
Schemat modelu	Brak szczegółów	Trzy stany modelu: <i>Relapse-free disease</i> (bez nawrotu choroby), <i>Relapsed disease</i> (nawrót choroby), <i>Death</i> (zgon).	Trzy stany modelu: <i>Relapse-free</i> (bez nawrotu choroby), <i>Post-relapse</i> (nawrót choroby), <i>Dead</i> (zgon).
Perspektywa	Płatnik właściwy dla USA („ <i>US payer perspective</i> ”)	Nie podano informacji (najprawdopodobniej płatnik właściwy dla Australii).	Płatnik właściwy dla Wielkiej Brytanii: (<i>National Health Service</i> (NHS) oraz <i>Personal Social Services</i> (PSS))
Horyzont	Dożywni (50 lat)	30 lat	Dożywni (50 lat)
Dyskontowanie	Koszty i wyniki zdrowotne: 3% (roczna stopa dyskontowa)	Koszty i wyniki zdrowotne: 5% (roczna stopa dyskontowa)	Koszty i wyniki zdrowotne: 3,5% (roczna stopa dyskontowa)
Dług. cyklu modelu	Brak informacji	3 miesiące	1 tydzień
Korekta połowy cyklu	Brak informacji	Tak	Nie zastosowano (w związku z krótką długością cyklu modelu, znano, że korekta nie była wymagana)
Użyteczności	Użyteczności wyznaczono w oparciu o uogólniony model liniowy / ogólne równania estymacyjne (GLM / GEE; ang. <i>generalized linear model/generalized estimating equation</i>) dopasowany do danych EQ-5D zgromadzonych w badaniu BLAST; zastosowano taryfy dla USA.	Użyteczności w wyróżnionych stanach zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <i>Relapse-free disease</i>: 0,806; <i>Relapsed disease</i>: 0,692; <i>Death</i>: 0. Użyteczności wyznaczone z badań BLAST i TOWER.	Użyteczności w wyróżnionych stanach zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <i>Relapse-free</i>: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ramię BLIN, w trakcie terapii, z rozróżnieniem na 1. i 2. cykl modelu: 0,792; 0,832; ✓ ramię BLIN, po zakończeniu leczenia BLIN, z rozróżnieniem na 1. i 2. cykl modelu: 0,802; 0,842; ✓ SoC: 0,806; <i>Post-relapse</i>: 0,692; Redukcja użyteczności z populacji ogólnej: -0,02 Redukcja użyteczności związana z HSCT: <ul style="list-style-type: none"> ✓ miesiące 1-12 po HSCT: -0,170; ✓ miesiące 13-24: -0,010; ✓ miesiące 25-60: -0,020; ✓ co najmniej 61. miesiąc: 0,000;

	<i>Delea 2018</i>	<i>PBS 2018 i 2019</i>	<i>NICE 2019</i>																						
			<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja dotycząca 6 miesięcy życia bezpośrednio poprzedzających zgon: 0,129; • <i>Death</i>: 0. <p>Użyteczności dla stanu <i>Relapse-free</i> oparto na danych z badania BLAST przy użyciu taryf brytyjskich. Użyteczności dla stanu <i>Post-relapse</i> oparto na użytecznościach EQ-5D mapowanych z EORTC QLQ-C30 ocenionych wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię SoC w badaniu TOWER.</p> <p>Użyteczności dotyczące przeżycia długookresowego oparto na użyteczności w populacji ogólnej, skorygowanych o długoterminowe zmniejszenie użyteczności z powodu przyjmowania chemioterapii cytotoksycznej i HSCT.</p>																						
Dane kliniczne	<p>W oparciu o dane z poziomu pacjenta. Odpowiedź MRD, RFS, OS, odsetek pacjentów poddanych przeszczepieniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: BLAST; • SoC: historyczna grupa kontrolna z korektą metodą <i>propensity score analysis</i>. <p>Przyjęto parametryczne krzywe najlepiej dopasowane do RFS (<i>Gompertz distribution</i>) i OS (<i>lognormal mixture cure model</i>) z badania BLAST i historycznej grupy kontrolnej.</p>	<p>Blinatumomab: badanie BLAST.</p> <p>SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: <i>Study 20120148</i>)</p> <p>Charakterystykę populacji oraz wyniki z badań klinicznych skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i>.</p>	<p>Blinatumomab: badanie BLAST.</p> <p>SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: <i>Study 20120148</i>)</p> <p>Charakterystykę populacji oraz wyniki z badań klinicznych skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i>.</p>																						
Koszty jednostkowe/ zużyte zasoby	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie obserwacyjne (brak szczegółów) 	<p>Zużycie zasobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opinie dwóch ekspertów klinicznych; • Blinatumomab: z badania BLAST; • chemioterapia w schemacie konsolidacji: protokół ALLG ALL6; • zdarzenia niepożądane: nie uwzględniono; • terapia podtrzymująca w przypadku braku nawrotu choroby: wg protokołu ALLG ALL6. • Koszty jednostkowe: brak precyzyjnych informacji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opinie ekspertów klinicznych oraz lokalne taryfikatory opłat i cen leków. 																						
Analiza wrażliwości	DSA i PSA	DSA (brak informacji o PSA).	DSA i PSA																						
Wyniki	<p>Wyniki</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BLIN</th> <th>SoC</th> <th>BLIN vs SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Wyniki zdrowotne, zdyskontowane</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie bez</td> <td>7,72</td> <td>3,46</td> <td>4,26</td> </tr> </tbody> </table>		BLIN	SoC	BLIN vs SoC	Wyniki zdrowotne, zdyskontowane				Przeżycie bez	7,72	3,46	4,26	<p>Wyniki zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLIN: <ul style="list-style-type: none"> - 2018 r.: 5,382 QALY; - 2019 r.: 4,7995 QALY; • Chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> - 2018 r.: 3,6086 QALY; 	<p>Wyniki (według str. 36 w <i>NICE 2019</i>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>QALY</th> <th>Różnica QALY</th> <th>Różnica kosztów</th> <th>ICUR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Wyniki analizy probabilistycznej (RFS: unrestricted Gompertz function; OS: log normal mixture cure)</td> </tr> </tbody> </table>		QALY	Różnica QALY	Różnica kosztów	ICUR	Wyniki analizy probabilistycznej (RFS: unrestricted Gompertz function; OS: log normal mixture cure)				
	BLIN	SoC	BLIN vs SoC																						
Wyniki zdrowotne, zdyskontowane																									
Przeżycie bez	7,72	3,46	4,26																						
	QALY	Różnica QALY	Różnica kosztów	ICUR																					
Wyniki analizy probabilistycznej (RFS: unrestricted Gompertz function; OS: log normal mixture cure)																									

	Delea 2018				PBS 2018 i 2019	NICE 2019				
progresji choroby [LY]					<p>- 2019 r.: 3,6047 QALY; • inkrementalny wyniki: - 2018 r.: 1,7734 QALY; - 2019 r.: 1,1948 QALY.</p> <p>Koszty: nieujawnione. ICUR: -zakres 2018r.: 45 000 \$/QALY – 75 000 \$/QALY; -zakres 2019r.: 75 000 \$/QALY – 105 000 \$/QALY. DSA: zakres: dominacja – ponad 200 000 \$/QALY. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki kliniczne dla porównania BLIN vs chemioterapia; • Horyzont czasowy; • Metoda ekstrapolacji przeżycia; • Koszty w stanie „Relapse-free disease”; • Odsetek pacjentów poddanych HSCT. 	model for OS)				
Przeżycie po progresji choroby [LY]	1,37	2,12		-0,74		BLIN	7,11	2,92	£83 634	£28 655
Lata życia [LY]	9,10	5,58		3,52		SoC	4,19	-	-	-
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	7,29	4,36		2,93		Wyniki analizy deterministycznej				
Koszty, zdyskontowane [\$]						BLIN	7,23	3,02	£83 800	£27 779
Leki i podanie leków	223 384	4 451		218 933		SoC	4,21	-	-	-
Allo SCT	257 170	132 040		125 130		PSA: (wg str. 198 w NICE 2019) prawdopodobieństwo, że BLIN jest opłacalne oszacowano na 85,5% (przy WTP = £50 000). DSA: największa zmiana wyników wiązała się z przyjęciem alternatywnych założeń dotyczących odsetka pacjentów uznanych za wyleczonych (największy ICUR = £49 101).				
Inne koszty szpitalne	124 838	163 048		-38 211						
Inne koszty ambulatoryjne	350	234		116						
Po nawrocie choroby	38 524	99 191		-60 667						
Opieka w stanie terminalnym	12 411	17 844		-5 433						
Łączne koszty	651 043	416 808		234 235						
ICUR = 81 807 \$/QALY ICER = 66 523 \$/LY DSA: parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki były: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów uznanych za wyleczonych (tj. z prawdopodobieństwem zgonu zbliżonym do populacji ogólnej); • Odsetki pacjentów poddanych allo SCT; • Długość okresu, w którym mają miejsce korzyści ze stosowania BLIN. • Śmiertelność w długim horyzoncie czasu. PSA: przy progu opłacalności równym										

	Delea 2018	PBS 2018 i 2019	NICE 2019
	50 000 \$/QALY prawdopodobieństwo opłacalności BLIN wyniosło 87%.		
Wnioski z analizy	BLIN jest kosztowo efektywną opcją terapeutyczną. Wartość BLIN wynika z wysokiego odsetka odpowiedzi MRD oraz wydłużenia RFS i OS.	Model cechuje się ograniczeniami, przede wszystkim niepewnością w zakresie wielkości przewagi BLIN nad chemioterapią w estymacji przeżycia. Wartość ICUR uznano za wysoką i niedoszacowaną.	Zgłoszono niepewność odnośnie następujących założeń modelu: <ul style="list-style-type: none"> • Wybór najwiarygodniejszej krzywej parametrycznej służącej ekstrapolacji OS i RFS; • Model nie uwzględnia jednego ustalonego punktu czasowego, który oznaczałby, że pacjenci przeżywający do tego czasu zostają uznani za wyleczonych; • Użyteczność w stanie <i>Post-relapse</i> jest za wysoka; Model powinien modelować OS i RFS w zależności czy przeprowadzono przeszczepienie HSCT.
Rekomendacja końcowa z oceny raportu HTA	Nie dotyczy	Negatywna w 2018 roku/ decyzja wstrzymana w 2019 roku z uwagi na niewystarczające dane	pozytywna

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

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) $\geq 0,1\%$. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (I rok refundacji: styczeń 2021 r. – grudzień 2021 r., II rok refundacji: styczeń 2022 r. – grudzień 2022 r.). Za początek 1. roku refundacji przyjęto styczeń 2021 roku, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto w ramach rozważanego programu lekowego. Przyjęty horyzont jest zgodny z okresem obowiązywania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.

Scenariusz istniejący

Produkt leczniczy Blincyto nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Scenariusz nowy

Od stycznia 2021 roku produkt leczniczy Blincyto będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną MRD $\geq 0,1\%$. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego. Lek pozostałby w dotychczasowej grupie limitowej tj. 1188.0, Blinatumomab.

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek lub wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego. Informacje dotyczące parametrów modyfikowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Minimalna wielkość populacji docelowej	■	■	
Maksymalna wielkość populacji docelowej	■	■	

Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Minimalne zastosowanie leczenia z udziałem Blincyto w I roku refundacji			
Brak uwzględnienia kosztów leczenia nawrotu	Uwzględnione	Nieuwzględnione	Kategoria kosztów nierozważona w analizie wrażliwości z powodu jej odległego charakteru w stosunku do czasu stosowania produktu leczniczego Blincyto /SoC przez pacjentów z populacji docelowej.
Minimalny odsetek pacjentów leczonych blinatumomabem, u których przeprowadzono allo-HSCT			
Maksymalny odsetek pacjentów leczonych blinatumomabem, u których przeprowadzono allo-HSCT			
Minimalny odsetek pacjentów objętych SoC, u których przeprowadzono allo-HSCT			

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Roczna liczebność populacji dorosłych osób z BCP-ALL bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną MRD $\geq 0,1\%$ wyniosła

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego produkt leczniczy Blincyto będzie stosowany w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub

chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną MRD $\geq 0,1\%$.

Proponowany program lekowy zawiera ponadto zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji, które muszą być spełnione.

Biorąc pod uwagę uprzednio wyznaczoną liczebność populacji 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 MRD $\geq 0,1\%$

Oznacza to, iż roczna liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 Ustawy obejmie

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Blincyto);
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu;
- koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego;
- koszty oceny stanu zdrowia pacjenta;
- koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT);
- koszty leczenia po nawrocie.

Aktualnie pacjenci z populacji docelowej objęci są opieką standardową (ang. *Standard of Care*, SoC), która nie jest postępowaniem dedykowanym minimalnej chorobie resztkowej (obecnie poza produktem leczniczym Blincyto nie ma zarejestrowanej innej terapii wskazanej w leczeniu minimalnej choroby resztkowej).

Należy jednak nadmienić, iż objętym SoC pacjentom przypisano koszty oceny stanu zdrowia, koszty związane z allo-HSCT oraz koszty leczenia po nawrocie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS						
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS						
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto w ramach programu lekowego spowoduje [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji. Należy przy tym zaznaczyć, iż zastosowanie blinatumomabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) oraz ze wzrostem częstości wykonywanych allo-HSCT, a co za tym idzie, zmniejszeniem ryzyka nawrotów choroby [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak dostępu do danych NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy scenariuszy skrajnych testowano wpływ następujących parametrów: Minimalna wielkość populacji docelowej, Maksymalna wielkość populacji docelowej, Minimalne zastosowanie leczenia z udziałem produktu leczniczego Blincyto w I roku refundacji, Brak uwzględnienia kosztów leczenia nawrotu, Minimalny odsetek pacjentów leczonych blinatumomabem, u których przeprowadzono allo-HSCT, Maksymalny odsetek pacjentów leczonych blinatumomabem, u których przeprowadzono allo-HSCT, Minimalny odsetek pacjentów objętych SoC, u których przeprowadzono allo-HSCT, Maksymalny odsetek pacjentów objętych SoC, u których przeprowadzono allo-HSCT

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Według wnioskodawcy leki miałyby pozostać w dotychczasowej grupie limitowej tj. 1188.0, Blinatumomab, jest to zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

W opinii analityków Agencji, założenia, dane wejściowe i konstrukcję modelu można uznać za prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy wrażliwości. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tab. 15. analizy wnioskodawcy.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Suma kosztów inkrementalnych [mln PLN] Z RSS		Suma kosztów inkrementalnych [mln PLN] Bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■
Minimalna wielkość populacji docelowej	■	■	■	■
Maksymalna wielkość populacji docelowej	■	■	■	■
Minimalne zastosowanie leczenia z udziałem Blincyto w I roku refundacji	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztów leczenia nawrotu	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów leczonych Blincyto, u których przeprowadzono allo-HSCT	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów leczonych Blincyto, u których przeprowadzono allo-HSCT	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów objętych SoC, u których przeprowadzono allo-HSCT	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów objętych SoC, u których przeprowadzono allo-HSCT	■	■	■	■

Minimalny wariant, powodujący największe obniżenie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uzyskano poprzez przyjęcie minimalnej liczebności populacji docelowej. Uwzględnienie założeń wariantu minimalnego

spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków NFZ względem analizy podstawowej [REDACTED]

Wariant maksymalny powodujący największy wzrost dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uzyskano poprzez uwzględnienie maksymalnej liczebności populacji docelowej. Uwzględnienie założeń wariantu maksymalnego spowodowało wzrost dodatkowych wydatków NFZ względem analizy podstawowej [REDACTED]

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. Ponadto nie zidentyfikowano istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W związku z faktem, że lek będzie udostępniany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego, jego refundacja nie będzie wiązała się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach racjonalizacji wydatków, wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

Komunikat przekazywany pacjentom powinien zawierać informacje o:

- Lekach, uznawanych za podobne na tyle, że należą do wspólnej grupy limitowej – pacjenci powinni mieć podany skład grup limitowych;
- Odpłatności za dany produkt leczniczy oraz kwocie refundacji obciążającej płatnika;
- Jednostkowym koszcie dla pacjenta i NFZ (koszcie dziennej dawki leku), wskazując na leki najtańsze z perspektywy pacjenta i płatnika.

Sposób upowszechnienia takich informacji może przybrać różną formę. Poniżej podano przykładowo kilka możliwości:

- Udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu;
- Rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu;
- Ogłoszenia społeczne w mediach.

Oczekiwanym efektem upowszechnienia takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Co więcej, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

Wnioskodawca przeprowadził symulację w 3 scenariuszach: pesymistycznym, bazowym i optymistycznym.

W analizie racjonalizacyjnej symulacja efektów proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dotyczy przykładowej grupy limitowej (1035.0). Skutki interwencji opartej na upowszechnieniu wiedzy o istnieniu tańszych odpowiedników, już tylko w wymienionej grupie, pozwolą płatnikowi uzyskać oszczędności wynoszące 56,26 mln PLN rocznie. Kwota ta przewyższa najwyższe koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) wykazane w analizie BIA – [REDACTED], w związku, z czym jest wystarczająca, aby skompensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Zgodnie z przyjętymi założeniami taka sama roczna kwota oszczędności będzie generowana w każdym roku analizowanego horyzontu czasowego.

W praktyce przeprowadzona interwencja będzie również wpływać na kształtowanie się sprzedaży w innych grupach limitowych i dzięki temu będzie przynosić dodatkowe oszczędności. Należy, zatem oczekiwać, że faktyczne oszczędności będą znacznie przewyższać te wykazane w analizowanej grupie limitowej.

Zgodnie z założeniami, przedstawiona analiza uwzględniła jedynie oszczędności wynikające z przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD. Rzeczywiste oszczędności płatnika mogą być wyższe ze względu na fakt, że przeprowadzona interwencja spowoduje także wzrost sprzedaży leków o cenie niższej niż limit przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie oraz wzrost konkurencyjności cenowej i dodatkową presję na obniżenie cen, szczególnie przez producentów droższych leków.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów 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 22.01.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „blincyto”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2019), 2 rekomendacje negatywne (PBS 2018, NCPE 2019) oraz 1 dokument, w którym zawarto informację o wstrzymaniu wydania rekomendacji (PBS 2019) i 1 dokument (AWMSG 2019), w którym zawarto informację o braku rekomendacji. W rekomendacji pozytywnej tych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną blinatumomabu w pierwszej pełnej remisji choroby oraz fakt, że ICER mieści się w zakresie zwykle uznanym przez NICE za opłacalny. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność danych klinicznych (niedojrzałe wyniki badania BLAST) oraz modelu ekonomicznego, a także cenę leku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Blincyto (blinatumomab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	„Leczenie dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 z minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$, tyko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • choroba jest w pierwszej pełnej remisji, • firma zapewnia blinatumomab zgodnie z ustaleniami handlowymi. 	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Komitet stwierdził, że najbardziej prawdopodobne wartości ICER dla blinatumomabu mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje jako opłacalny. Ponadto, blinatumomabu nie można uznać za leczenie u schyłku życia, ponieważ kryterium krótkiej oczekiwanej długości życia nie zostało spełnione. Komitet zauważył również, że blinatumomab jest klinicznie skuteczny, nie widział jednak żadnych dowodów pozwalających ocenić opłacalność w drugiej pełnej remisji choroby.
PBS 2018	Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B w hematologicznej całkowitej remisji z minimalną chorobą resztkową po chemioterapii.	Rekomendacja: negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Wskazano przede wszystkim na trudność w określeniu stosunku korzyści do ryzyka stosowania blinatumomabu względem standardowej chemoterapii przeciwbiałaczkowej (SoC), a także ze względu na wysoki i niepewny ICER. W rozwinięciu PBAC podkreśla, że nie kwestionuje skuteczności BLIN w leczeniu MRD, jednakże rzeczywista wielkość uzyskanego efektu w tym przeżycia całkowitego nie jest znana biorąc pod uwagę niedojrzałe dane z badania BLAST, a uzyskany w próbie klinicznej efekt leczenia Blincyto wydaje się być zakłócony poprzez zastosowaną później procedurę przeszczepienia HSCT. PBAC wskazywał również, iż wyniki porównania pośredniego wydają się mieć liczne ograniczenia, jak również zwrócił uwagę na fakt, że nie przedstawiono żadnych porównawczych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji, komentując że profil bezpieczeństwa Blincyto i standardowej chemioterapii jest różny, a obie terapie wiążą się z potencjalnie zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi.

Organizacja, rok		Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	2019	Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B w hematologicznej całkowitej remisji z minimalną chorobą resztkową indukowana chemioterapią.	<p>Rekomendacja: decyzja wstrzymana</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC wskazał, że wstrzymując decyzję o refundacji blinatumomabu w ocenianym wskazaniu należy: - obniżyć cenę leku, aby uwzględnić niepewność danych klinicznych i modelu ekonomicznego, i - podjąć dalsze prace w celu ustalenia odpowiedniej redukcji pułapów RSS w ustawieniach R/R. Jeżeli poprzez odpowiednią obniżkę ceny oraz RSS nie będzie można poprawić niepewności związanej z danymi klinicznymi i modelem ekonomicznym, wymagana będzie zmiana modelu ekonomicznego. Model musiałby uwzględniać HSCT jako stan zdrowia i wyraźnie uwzględniać różne ścieżki pacjenta oraz zawierać zaktualizowane dane z badania BLAST.</p>
	NCPE 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności chromosomu Philadelphia, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$.	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z uwagi na cenę nie rekomenduje się finansowania blinatumomabu w ocenianym wskazaniu.</p>
	AWMSG 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$.	<p>Brak rekomendacji. Nie wydano rekomendacji z uwagi na rekomendację NICE.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.11.2019 r., znak PLR.4600.1194.2019.14.AP (data wpływu do AOTMiT 06.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

W ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”.

Dnia 17.12.2019 r. pismem znak MZ-112/2019 z dnia 17.12.2019 r. wnioskodawca wystąpił do MZ z wnioskiem o zawieszenie postępowania administracyjnego. Dnia 19.12.2019 r. pismem znak PLR.4600.1194.2019.21.MS z dnia 19.12.2019 r. MZ zawiesiło postępowanie administracyjne. Dnia 02.01.2020 r. pismem znak MZ-01/2020 z dnia 02.01.2020 r. wnioskodawca wystąpił do MZ z wnioskiem o odwieszenie postępowania administracyjnego. Dnia 03.01.2020 r. pismem znak PLR.4600.1194.2019.23.MS z dnia 03.01.2020 r. MZ podjęło decyzję o podjęciu postępowania administracyjnego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.12.2019 r., znak OT.4331.62.2019.TG.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.01.2020 r. pismem znak AOTMiT-02/2020 z dnia 17.01.2020 r.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, które zasiedlają głównie szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL]). Stanowią ~75% wszystkich ostrych białaczek u dzieci, a u dorosłych – ~20%.

Klasyfikacja WHO z 2016 r. w B-ALL/LBL wyróżnia postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie, pozostałe określa się roboczo jako „B-ALL/LBL, nieokreślone”.

Klasyfikacja immunofenotypowa ma podstawowe znaczenie praktyczne:

- B-ALL (CD19⁺, CD22⁺, CD79a⁺) – pro-B (pre-pre-B), *common* (CD10⁺, najczęstsza), pre-B
- T-ALL (cyCD3⁺, CD7⁺) – pro-T i pre-T (CD4⁻, CD8⁻), korowa (tymocytowa; CD1a⁺, CD4⁺, CD8⁺, stosunkowo lepsze rokowanie), z dojrzałych komórek T (sCD3⁺, CD4⁺ albo CD8⁺).

Ogółem, zachorowalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną / chłoniaka limfoblastycznego w Europie szacowana jest na 1,28 na 100 000 mieszkańców rocznie. Obserwowana jest istotna zależność zachorowalności związana z wiekiem (0,53 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 45-54 lata, około 1 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 55-74 lata oraz 1,45 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 75-99 lat).

Zgodnie z danymi z rejestru zachorowań na ostre białaczki w Polsce w latach 2004-2010, rocznie do rejestru zgłaszano średnio 105 rozpoznań ostrej białaczki limfoblastycznej. Białaczki te stanowiły poniżej 20% wszystkich zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki, średnio rocznie 16%. U zdecydowanej większości (68-83% chorych) rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek B. W grupie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną w każdym raportowanym roku większość, tj. 70-80%, stanowili pacjenci poniżej 60. roku życia.

Wyniki leczenia zależą od wieku pacjenta i intensywności leczenia. Większość postaci ALL Ph- jest podatna na polichemioterapię, a odpowiedź zależy od dawek leków. W związku z tym rokowanie w dużym stopniu zależy od początkowej masy guza i możliwości odpowiedniego eskalowania dawek leków, co z kolei jest ograniczone stanem sprawności i wiekiem.

U dorosłych CR uzyskuje się w ALL w >70% przypadków, a u osób młodych – >90%. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć u dorosłych 35–55 lat wynosi 54%. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).

Największe znaczenie praktyczne mają wskaźniki niekorzystnego rokowania oparte na odpowiedzi na leczenie:

- mała wrażliwość na GKS (blasty we krwi obwodowej >1000/ μ l po fazie przedleczenia)
- blastoza w szpiku po 8–15 dniach leczenia >5%;
- uzyskanie CR po >1 cyklu indukcji;
- utrzymywanie się MRD >10–3 po leczeniu indukującym lub >10–4 po konsolidacji.

Status MRD monitorowanej w badaniu immunofenotypowym lub molekularnym na poszczególnych etapach leczenia jest obok zmian cytogenetycznych (jw.) najistotniejszym czynnikiem obciążającym rokowanie, decydującym o stratyfikacji pacjentów do grup standardowego i dużego ryzyka.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę kontekst kliniczny dla Wnioskowanej populacji, wobec braku technologii alternatywnych, pacjenci z MRD kontynuują podstawowe leczenie przeciwbiałaczkowe, podobnie jak chorzy bez MRD zgodnie z zaleceniami danego protokołu leczenia, jednakże żadne z nich nie jest dedykowane bezpośrednio leczeniu minimalnej choroby resztkowej. Uznano zatem, że komparatorem jest standardowa opieka medyczna (ang. standard of care), rozumiana jako kontynuacja rozpoczętego leczenia przeciwbiałaczkowego. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leczenia przeciw białaczkowego finansowane są aktualnie przez płatnika publicznego w ramach katalogu chemioterapii

Zatem, uwzględniając zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora można uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dla blinatumomabu – prospektywne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej BLAST oceniające skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1% (*Goekbuget 2018, Goekbuget 2018a*),
- dla komparatora jakim jest opieka standardowa – retrospektywne, nieinterwencyjne badanie *Study 148* przedstawiające efekty zdrowotne uzyskane w wyniku zastosowania opieki standardowej wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia w pierwszej lub drugiej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zdefiniowaną jako minimalna choroba resztkowa wynosząca co najmniej 0,01% (*Goekbuget 2019*).

W celu porównania blinatumomabu z wybranym komparatorem przedstawiono wyniki

Wyniki dla blinatumomabu (BLIN)

Przeżycie całkowite

Podczas leczenia BLIN doszło do wystąpienia 48 przypadków zgonu. Mediana całkowitego przeżycia w populacji ogółem (110 os.) wyniosła 36,5 [95% CI: 19,8; NR] miesiąca. Oszacowany na podstawie krzywych Kaplana-Meiera wskaźnik 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosi 67% [95% CI: 58; 75].

Przeżycie wolne od wznowy choroby

Łącznie wśród wszystkich pacjentów leczonych BLIN mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 18,9 [95% CI: 12,3-35,2] miesiąca. Oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 54% [95% CI: 33; 70].

Całkowita odpowiedź MRD

Po podaniu 1 cyklu leczenia BLIN uzyskano odsetek 78% całkowitej odpowiedzi MRD (88 ze 113 os.). Dwóch kolejnych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź MRD po cyklu 2 leczenia, podanie kolejnych cykli leczenia BLIN (cykl 3. i 4.) nie skutkowało wystąpieniem dodatkowych przypadków całkowitej odpowiedzi MRD.

Przeszczepienie HSCT

Łącznie spośród 110 analizowanych pacjentów, 74 (67%) chorych przeszło przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego. Trzydzieści sześć z tych 74 osób (49%) pozostaje w remisji. Dziewięciu z 36 pacjentów (25%), którzy nie zostali poddani procedurze przeszczepienia HSCT lub chemioterapii po leczeniu BLIN nadal pozostawało w remisji całkowitej.

Wyniki dla komparatora (opieka standardowa, SoC)

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 32,5 [95% CI: 23,6; 48,0] miesiąca. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia ogółem wynosi 48% (95%CI: 41%; 54%).

Przeżycie wolne od wznowy choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 12,4 [95% CI: 10; 19] miesiąca. Trzyletni wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniósł 33% [95%CI: 27%; 39%].

Czas trwania całkowitej remisji choroby

Mediana czasu trwania całkowitej remisji choroby wynosi 18,5 [95% CI: 11,9; 27,2] miesiąca. Trzyletni wskaźnik trwania w całkowitej remisji choroby wynosi 38% [95% CI: 32%; 45%].

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu BLAST w okresie leczenia BLIN zaraportowano łącznie 2 śmiertelne zdarzenia niepożądane (oba zdarzenia wystąpiły podczas podania 1 cyklu leczenia BLIN). Pierwszy chory zmarł w wyniku powikłań po nietypowym zapaleniu płuc z grypą H1N1, zdarzenie to zostało uznane

jako związane z terapią. Drugi pacjent zmarł w wyniku krwotoku podtwardówkowego, zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z terapią.

Po zakończeniu leczenia BLIN prowadzący badanie zaraportowali łącznie 4 śmiertelne zdarzenia. Dwa przypadki zgonu, pierwszy będący konsekwencją wieloogniskowej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (dzień 124 po leczeniu BLIN), drugi w wyniku choroby GVHD (136 dzień po leczeniu BLIN) miały miejsce wśród pacjentów, którzy przeszli procedurę HSCT. Kolejne dwa przypadki zgonu będące następstwem progresji choroby (154 dzień po BLIN) oraz niewydolności narządowej (359 dzień po leczeniu BLIN) po kolejnej wznowie choroby, u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu BLAST po podaniu pierwszego cyklu leczenia BLIN wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Odsetek chorych, którzy doświadczyli wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po podaniu 2., 3. i 4. cyklu leczenia BLIN wyniósł odpowiednio u 85%, 79% oraz 75%.

Łącznie u 33% i 27% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Odpowiednio u 29% i 22% osób zdarzenia te zostały ocenione jako zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki badania BLAST wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakie wystąpiły u osób przyjmujących BLIN były: gorączka (88,8%), ból głowy (37,9%), drgawki (30,2%), dreszcze (25,9%), zmęczenie (24,1%), nudności (23,3%), wymioty (22,4%), biegunka (19,8%), hipokalemia (15,5%), neutropenia (15,5%), bezsenność (14,7%), afazja (12,9%), ból stawów (12,9%), kaszel (12,9%), obniżenie ciśnienia krwi (12,1%) oraz zaparcia (11,2%).

Poszczególne zdarzenia niepożądane 3. stopnia

Wyniki badania BLAST wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia, jakie wystąpiły u osób przyjmujących BLIN były: gorączka (7,8%), drgawki (5,2%), leukopenia (4,3%), ból głowy (3,4%), neutropenia (3,4%), anemia (2,6%), encefalopatia (2,6%), zwiększenie poziomu białka C-reaktywnego (2,6%), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (2,6%), infekcje *Streptococcus aureus* sp. (2,6%) oraz infekcja w miejscu podania (2,6%).

Poszczególne zdarzenia niepożądane 4. stopnia

Wyniki badania BLAST wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi 4. stopnia, jakie wystąpiły u pacjentów przyjmujących BLIN, były: neutropenia (13,8%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,4%), trombocytopenia (2,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (2,6%), encefalopatia (1,7%), leukopenia (1,7%), anemia (0,9%) oraz obniżenie ciśnienia krwi (0,9%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz kosztów efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym (). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszt blinatumomabu; koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu; koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego; koszty oceny stanu zdrowia pacjenta; koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT); koszty leczenia po nawrocie.

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model

Stosowanie terapii lekiem Blincyto w porównaniu do standardowej opieki (SoC) wiąże się z [REDACTED]

Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY z RSS i 85 329 PLN/QALY bez RSS.

Współczynnik ICER z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY z RSS i 74 754 PLN/QALY bez RSS.

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu (uwzględnienie leczenia minimalnej choroby resztkowej) w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 w porównaniu do standardowej opieki (SoC) 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.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Analiza PSA wykazała, że [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] bez RSS i [REDACTED] z RSS – osiągnięto przy horyzoncie czasowym na poziomie 20 lat.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto w ramach programu lekowego spowoduje [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji. Należy przy tym zaznaczyć, iż zastosowanie blinatumomabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) oraz ze wzrostem częstości wykonywanych allo-HSCT, a co za tym idzie, zmniejszeniem ryzyka nawrotów choroby [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2019), 2 rekomendacje negatywne (PBS 2018, NCPE 2019) oraz 1 dokument, w którym zawarto informację o wstrzymaniu wydania rekomendacji (PBS 2019) i 1 dokument (AWMSG 2019), w którym zawarto informację o braku rekomendacji. W rekomendacji pozytywnej tych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną blinatumomabu w pierwszej pełnej remisji choroby oraz fakt, że ICER mieści się w zakresie zwykle uznanym przez NICE za opłacalny. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność danych klinicznych (niedojrzałe wyniki badania BLAST) oraz modelu ekonomicznego, a także cenę leku.

² 147 024 zł

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). Koszty leków oparto w analizach o dane pochodzące z komun. katy DGL NFZ, pozycja [26] w piśmiennictwie „Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali. Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ , data dostępu 24.04.2019 r.”. Tymczasem na stronie internetowej NFZ opublikowano bardziej aktualne dane dotyczące kwot refundacji w Komunikacie DGL z 25 czerwca 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7384.html .	TAK	Według informacji przekazanej przez wnioskodawcę, ceny leku rozważanego w ramach profilaktyki GvHD (cyklosporyna) były aktualne na dzień złożenia wniosku. Jedyne wskazane w piśmiennictwie przedłożonej analizie ekonomicznej data dostępu była niepoprawna.
Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem zrefundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	Bez komentarza.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej. Dotyczy to punktów końcowych takich jak: przeszczepienie HSCT (podrozdział 4.2.5. AKL wnioskodawcy) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (podrozdział 4.4.1. AKL wnioskodawcy) (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).	TAK	Bez komentarza.
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 kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z zrefundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi zrefundowanego 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	Komentarz wnioskodawcy: Zgodnie z przedłożoną analizą problemu decyzyjnego biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną dotyczącą postępowania w przypadku stwierdzenia minimalnej choroby resztkowej u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji, nie ma dostępnych w Polsce zrefundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w ww. wskazaniami ani też leków o tym samym co blinatumomab mechanizmie działania.
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 kalkulacji, 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 zrefundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi zrefundowanego 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	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, tymczasem	TAK	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań współczynnika CER dla technologii wnioskowanej w wariantcie z uwzględnieniem i w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz oszacowania ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi komparatora o najniższym CER, w wariantcie z uwzględnieniem i w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia).		Uwzględniając powyższe oraz kierując się przyjętą przez AOTMiT wykładnią art. 13 ustawy o refundacji przyjęto, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdy brak jest na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna 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 analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Agencja akceptuje uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna 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 analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2, tymczasem analiza ekonomiczna nie zawiera „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK	
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).	TAK	Bez komentarza.
Analizy wnioskodawcy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. Dane przedstawione w punktach 14 i 17 w bibliografii do analizy klinicznej nie umożliwiają jednoznacznej identyfikacji publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Bez komentarza.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bassan 2019	Bassan R. et al., A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia, <i>Haematologica</i> 2019 Volume 104(10):2028-2039
Goekbuget 2017	Gökbüget N. et al., Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia, <i>Haematologica</i> 2017; 102:e134
Goekbuget 2018	Goekbuget N. et al., Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, <i>Blood</i> 5 APRIL 2018 VOLUME 131, NUMBER 14
Goekbuget 2019	Goekbuget N. et al., Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia, <i>Hematology</i> , 2019, VOL. 24, NO. 1, 337–348
Goekbuget 2018a	Gökbüget N. et al., 554, Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Adults with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Median Overall Survival (OS) Is Not Reached in Complete MRD Responders at a Median Follow-up of 53,1 Months, <i>ASH Annual Meeting</i> , 3 December 2018
Topp 2011	Topp M. et al., Targeted Therapy With the T-Cell–Engaging Antibody Blinatumomab of Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Results in High Response Rate and Prolonged Leukemia-Free Survival, <i>Journal of clinical oncology</i> , volume 29, number 18, June 20 2011
Topp 2012	Topp M. et al., Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL, <i>Blood</i> , 20 December 2012 Volume 120, Number 26

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2019	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3968 [dostęp: 29.01.2010]
ESMO 2016	Hoelzer D. et al., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw025
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline), Acute lymphoblastic leukemia, Version 2.2019 – May 15, 2019
NCPE 2019	http://www.ncpe.ie/drugs/blinatumomab-blinicyto-cd19-bcp-all/ [dostęp: 29.01.2010]
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta589/resources/blinatumomab-for-treating-acute-lymphoblastic-leukaemia-in-remission-with-minimal-residual-disease-activity-pdf-82607211669445 [dostęp: 29.01.2010]
PALG 2018	Giebel S. et al., Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych, PALG ALL7, Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, Gliwice, 03.07.2018r.
PBS 2018	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/blinatumomab-psd-july-2018.pdf [dostęp: 29.01.2010]
PBS 2019	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/blinatumomab-psd-march-2019.pdf [dostęp: 29.01.2010]
PTOK 2013	Giebel S., Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych -2013 r.

Pozostałe publikacje

AWA.4351.32.2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.32.2016. Data ukończenia: 17 listopada 2016
ChPL Blinyto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto (EMA, dostęp dnia: 09.12.2019 r.)
Giebel 2013	Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
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 Kwartałne wskaźniki makroekonomiczne	Główny Urząd Statystyczny. Kwartałne wskaźniki makroekonomiczne. Dostęp online: http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ (data dostępu: 22.01.2020 r.)
GUS Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku	Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa. Dostęp online: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazn-ki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html (dostęp: 22.01.2020 r.)

GUS Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku	Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_to_warow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf (dostęp: 22.01.2020 r.)
GUS Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku	Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_to_warow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf (dostęp: 22.01.2020 r.)
Holowiecki 2018	Holowiecki J., Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL), Portal Medycyny Praktycznej https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3 . (data dostępu: 20.12.2019 r.)
Informator NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/ozn/informator-o-zawartych-umowach/ (dostęp: 22.01.2020 r.)
[Redacted]	[Redacted]
NFZ. Statystyka JGP Raport EMA	NFZ. Statystyka JGP. Katalog grup. Rok 2017 - Katalog 1a. Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx . (dostęp: 22.01.2020 r.) Raport Europejskiej Agencji Leków dotyczący leku Blincyto (blinatumomab) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 22.01.2020 r.)
Seferynska 2014	Seferynska I. et al., Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Hematologia 2014, tom 5, nr 2, 162–172
Styczyński 2016	Styczyński J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, Ward KN, Cordonnier C, Einsele H, Socie G, Milpied N, Veel-ken H, Chevallier P, Yakoub-Agha I, Maertens J, Blaise D, Cornelissen J, Michallet M, Daguindau E, Petersen E, Passweg J, Greinix H, Duarte RF, Kröger N, Dreger P, Mohty M, Nagler A, Cesaro S. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2212-20.
Szczeklik 2013	Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. [Choroby układu krwiotwórczego. 3. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych.]
[Redacted]	[Redacted]
URPL 2016	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat skierowany bezpośrednio do lekarzy, Blincyto (blinatumomab) – ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki, październik 2016
Zarządzenie Nr 24/2019/DSOZ	ZARZĄDZENIE Nr 24/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 lutego 2019 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-242019dsoz.6892.html (dostęp: 22.01.2020 r.)
Zarządzenie Nr 30/2019/DGL	ZARZĄDZENIE Nr 30/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl.6898.html (dostęp: 22.01.2020 r.)
Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ	ZARZĄDZENIE Nr 64/2018/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 czerwca 2018 r. 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 (dostęp: 22.01.2020 r.)
Zarządzenie Nr 75/2018/DGL	ZARZĄDZENIE Nr 75/2018/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe – tekst ujednolicony. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl.6864.html (dostęp: 22.01.2020 r.)

