

Opinia nr 40/2020

z dnia 29 kwietnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka
limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia
oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych**

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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0) za zasadne.

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci wysoce przeleczeni, na co również zwróciła uwagę Rada Przejrzystości. Blincyto miałoby zostać zastosowane u pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie refundowane technologie medyczne, jakie można zastosować we wnioskowanym wskazaniu, w tym inotuzumab ozogamycyny, terapię trzema lekami z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy oraz u których przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Z tego powodu można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma, w omawianej sytuacji klinicznej, technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

W ramach analizy klinicznej włączono jedno jednoramienne badanie II fazy – ALCANTARA. Do badania włączano 45 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B z obecnością chromosomu Philadelphia u których wystąpił nawrót lub oporność na co najmniej jeden inhibitor tyrozynowej kinazy (TKI – ang. *tyrosine kinase*)

inhibitor) drugiej lub późniejszej generacji (dasatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib) lub brak tolerancji na TKI drugiej lub późniejszej generacji i brak tolerancji lub oporność na imatynib. Wyniki badania ALCANTRA wskazują, że 36% chorych pacjentów (n=16) osiągnęło CR/CRh w pierwszych dwóch cyklach, przy czym większość pacjentów (n=14) osiągnęła CR. Dwunastu (86%) pacjentów spośród 14 z CR uzyskało również całkowitą odpowiedź MRD (minimalna choroba resztkowa); pozostali dwaj pacjenci mieli trwałą mierzalną minimalną chorobę resztkową. Mediana czasu do nawrotu (RFS) wyniosła 6,7 miesięcy. Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią, siedmiu (44%) żyło bez nawrotu, ośmiu (50%) miało nawrót z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 6,7 miesiąca, a jeden pacjent z CR zmarł po alloH SCT. Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią CR/CRh, u siedmiu (44%) przeprowadzono alloH SCT, w tym czterech, którzy pozostawali w ciągłej remisji indukowanej blinatumomabem bez innej terapii przeciwbiałaczkowej i trzech, którzy otrzymali blinatumomab z inną terapią przeciwbiałaczkową. Mediana OS dla 18 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD nie została osiągnięta. W procesie oceny, przeanalizowano także wyniki zawarte w publikacji Ramaldi 2020 (publikacja porównująca wyniki badania ALCANTARA z historyczną grupą kontrolną liczącą 55 pacjentów), jednakże brak informacji o istotności statystycznej wyników uniemożliwił wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazania rejestracyjne leku Blincyto nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA. Rejestracji tej dokonano na podstawie przytoczonego wyżej badania ALCANTARA.

Zasadność powyższego wnioskowania znajduje również uzasadnienie w wytycznych klinicznych, które to obok leków i schematów które już zostały zastosowane we wnioskowanej populacji zalecają podanie blinatomumabu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357).

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18 r. ż. u których zastosowano:

- 1 cykl indukujący remisję wg schematu PALG ALL6 dla osób poniżej 55 r. ż.;
- 3 cykle konsolidujące remisję wg programu PALG ALL6 dla osób poniżej 55 r. ż.;
- imatynib, dasatynib;
- 1 cykl reindukujący remisję wg schematu R-hyperCVAD;
- 2 cykle reindukujące remisję wg schematu R-miniFLAM;
- Ponatynib;
- 1 cykl indukujący wg schematu PALG ALL6 dla osób poniżej 55 r. ż. ph(+) (winkrystyna i daunorubicyna);
- 2 cykle z inotuzumabem ozogamycyny;

- Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych pozyskanych z krwi obwodowej (PBSCT – ang. *peripheral blood stem cell transplantation*);

u których nastąpiła wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. acute lymphoblastic leukemia) Ph+ jest podtypem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph), który powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Częstość występowania podtypu ALL Ph(+) zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%. Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph(+) na terenie Polski są niedostępne.

Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%.

Alternatywne technologie medyczne

Populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową z chromosomem Philadelphia, którzy otrzymali już wszystkie refundowane technologie medyczne, jakie można zastosować we wnioskowanym wskazaniu, w tym inotuzumab ozogamycyny, terapię trzema lekami z grupy inhibitorów TKI, jak również przeprowadzono u nich allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Mając to na względzie oraz aktualne wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 limfocyty T (ang. T-cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy BLincyto jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu:

- osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19;
- osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w 1. lub 2. całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%;
- dzieci i młodzieży od 1. rz 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 2 schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie nie pokrywa się ze wskazaniami rejestracyjnymi EMA, gdyż to wnioskowane dotyczy ALL z chromosomem Philadelphia. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje odnoszące się do jednego badania:

- Marinelli 2017 – opisująca wyniki jednoramiennego badania II fazy – ALCANTARA, będącym badaniem rejestracyjnym dla blinatomumabu wnioskowanego wskazania w FDA. Do badania włączano pacjentów z ALL z komórek prekursorowych B z obecnością chromosomu Philadelphia u których wystąpił nawrót lub oporność na co najmniej jeden TKI drugiej lub późniejszej generacji (dasatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib) lub brak tolerancji na TKI drugiej lub późniejszej generacji i brak tolerancji lub oporność na imatynib. Mediana follow-up wynosiła 9 miesięcy. Do badania włączono 45 pacjentów
- Rambaldi 2020 – publikacja porównująca wyniki badania ALCANTARA z historyczną grupą kontrolną (analiza typu *propensity score analysis* - PSA) liczącą 55 pacjentów;

W ramach powyżej przedstawionego badania odniesiono się do następujących punktów końcowych:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita;
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi;
- PR – ang. *partial response*, odpowiedź częściowa;
- SD – ang. *stable disease*, stabilna choroba.
- CRh – ang. *CR with partial hematologic recovery*, remisja całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną podczas pierwszych dwóch cykli leczenia blinatumomabem.
- RFS – ang. *relapse-free survival*, czas wolny od nawrotu;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z publikacją Rambaldi 2020:

- w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie: w grupie BLIN odsetek całkowitej CR wyniósł 36%, a w grupie zewnętrznej – pacjentów stosujących opiekę standardową (SOC – ang. *Standard of care*) 27%. Remisję częściową w grupie BLIN uzyskało 2 z 45 pacjentów (4%), a w grupie zewnętrznej SOC 1 z 55 pacjentów (2%). Brak informacji dotyczącej o istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami. Jednocześnie z treści publikacji wynika, że analiza PSA nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie odpowiedzi na leczenie.
- W odniesieniu do przeżycia całkowitego: w grupie BLIN mediana OS wynosi 7,1 miesiąca, a w grupie zewnętrznej SOC 6,8 miesiąca. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami. Dodatkowo, w publikacji *Rambaldi 2020* przeprowadzono analizę PSA przy użyciu modelu Coxa oraz „z” lub „bez” użycia klasyfikatora Bayesa. Analiza PSA wskazuje, że iloraz hazardu wynosił: 0,81 (95% CI: 0,57;

1,14) oraz 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96) w zależności od (odpowiednio) użycia czy też nie klasyfikatora Bayesa;

- Allo-HSCT przeprowadzono u 4/45 pacjentów (9%) w grupie BLIN i u 8/55 pacjentów (15%) w grupie zewnętrznej SOC.
- Dodatkowo w publikacji podano iż w grupie BLIN u 4 z 45 pacjentów (9%), a w grupie zewnętrznej SOC u 28 z 55 pacjentów (51%) wystąpiła oporność na leczenie lub progresja choroby lub wczesny zgon. Wyniki nieznane lub utrata pacjenta podczas okresu obserwacji w grupie BLIN dla 6/45 pacjentów (13%), a w grupie zewnętrznej SOC dla 10/55 pacjentów (18%).

Prócz wyników podanych powyżej odnoszących się do badania ALCANTARA w publikacji podano informację iż pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie blinatumomabem niezależnie od wcześniejszej terapii TKI: 47% miało trzy lub więcej wcześniejszych terapii TKI, a 35% otrzymało wcześniej ponatynib. Podobnie obserwowano również odpowiedzi niezależnie od statusu mutacji domeny kinazy ABL1. Spośród 10 pacjentów z mutacją T315I (dziewięciu z nich otrzymało wcześniej ponatynib), czterech (40%) uzyskało odpowiedź, przy czym wszystkie cztery osoby z odpowiedzią CR/CRh również uzyskały całkowitą odpowiedź MRD.

Analizy odpowiedzi w podgrupach nie wykazały statystycznie istotnych różnic na podstawie zebranych cech wyjściowych, w tym wieku i wcześniejszych terapii, ale największą różnicę w medianie odpowiedzi CR/CRh zaobserwowano między podgrupami z <50% i ≥50% blastów w szpiku kostnym na początku badania (odpowiednio 64% [95% CI:31-89%] i 27% [95%CI: 13-44%]).

W przypadku przeżycia wolnego od przerzutów należy wskazać, że mediana RFS:

- w populacji ogólnej wynosiła 6,7 miesiąca [95%CI: 4,4-nieoznaczalna], a mediana follow-up - 9,0 miesięcy;
- wśród 14 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD, mediana wyniosła 6,8 miesiąca (95%CI: 4,4-nieoznaczalna), a mediana follow-up 9,0 miesięcy, co było podobne do tej w całej populacji pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na CR/CRh; RFS nie miało istotnego wpływu na cenzurowanie danych alloHSCT. Nie zaobserwowano różnicy w medianie RFS między pacjentami w wieku poniżej 55 lat (5,5 miesiąca; 95%CI: 3,6-nieoznaczalna) a dorosłymi w wieku 55 lat lub starszymi (6,7 miesięcy; 95%CI: 3,8-nieoznaczalne).

Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią, siedmiu (44%) żyło bez nawrotu, ośmiu (50%) miało nawrót z medianą czasu do nawrotu wynoszącym 6,7 miesiąca (95%CI: 4,4-nieoznaczalne), a jeden pacjent z CR zmarł po alloHSCT (133 dni po osiągnięciu CR).

Spośród pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, u trzech wystąpił nawrót choroby podczas leczenia (w tym u dwóch pacjentów z odpowiedzią CR, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi MRD), u dwóch wystąpił nawrót bez otrzymania alloHSCT, a u trzech nawrót po otrzymaniu alloHSCT.

Na podstawie analizy punktu orientacyjnego (punkt orientacyjny na końcu drugiego cyklu leczenia blinatumomabem), mediana OS nie została osiągnięta dla 18 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD, z medianą okresu follow-up wynoszącym 5,3 miesiąca. Wśród osób bez odpowiedzi MRD, mediana OS wyniosła 3,9 miesiąca (95%CI: 3,0-nieoznaczalne).

Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią CR/CRh, siedmiu (44%) przeprowadzono alloHSCT, w tym czterech, którzy pozostawali w ciągłej remisji indukowanej blinatumomabem bez innej terapii przeciwnowotworowej i trzech, którzy otrzymali blinatumomab z inną terapią przeciwnowotworową. Spośród tych ostatnich trzech pacjentów, jeden otrzymał inne leczenie przeciwnowotworowe przed alloHSCT i pozostał w remisji, a dwóch miało nawrót przed skierowaniem do alloHSCT. 100-dniowa śmiertelność wyniosła 25% (jeden zgon) wśród czterech pacjentów, u których przeprowadzono

alloHSCT podczas remisji indukowanej blinatumomabem. U jednego pacjenta z odpowiedzią przeprowadzono drugie alloHSCT po remisji indukowanej blinatumomabem.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania ALCANTARA wśród 45 pacjentów, którzy otrzymali blinatumomab:

- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie leczenia były: gorączka (58%), gorączka neutropeniczna (40%) i ból głowy (31%);
- 37 pacjentów (82%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu ≥ 3 . z których najczęstszymi były gorączka neutropeniczna (27%), trombocytopenia (22%) i niedokrwistość (16%);
- 20 pacjentów (44%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 ., które uznano za prawdopodobnie związane z blinatumomabem (według oceny badacza), najczęściej gorączka neutropeniczna i podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (po 11%).
- 33 pacjentów (73%) miało zdarzenie niepożądane stopnia 3., a 16 pacjentów (36%) stopnia 4.
- 5 pacjentów (z których żaden nie osiągnął CR/CRh) miało śmiertelne zdarzenia niepożądane: niewydolność wielonarządową (wiek 55 lat), zakażenie (posocznica, wiek 40 lat; wstrząs septyczny, wiek 33 lata), wylew krwi do mózgu (wiek 25 lat) i niewydolność oddechową (wiek 42 lata). W tym zgon związany ze wstrząsem septycznym został uznany przez badacza za związany z leczeniem. U tego pacjenta utrzymywała się choroba i zmarł 13 dni po zgodnym z protokołem odstawieniu blinatumomabu.
- zespół uwalniania cytokin wystąpił u trzech pacjentów (wszystkie stopnia 1 lub 2), ale żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do zakończenia lub przerwania leczenia;
- 21 pacjentów (47%) doświadczyło zdarzeń neurologicznych, najczęściej parestezji (13%), splątania (11%), zawrotów głowy (9%) i drżenia (9%). Trzej pacjenci mieli zdarzenia neurologiczne 3. stopnia (afazja, niedowład połowiczny i zaburzenia układu nerwowego lub obniżony poziom świadomości). Jednak tylko jeden pacjent wymagał przerwania leczenia (afazja). Żaden z pacjentów nie miał zdarzeń neurologicznych 4 lub 5 stopnia. Wszystkie zdarzenia neurologiczne z wyjątkiem jednego stopnia 3. ustąpiły, a maksymalny czas ich trwania wynosił 15 dni.

W badaniu *Rambaldi 2020* nie oceniano bezpieczeństwa BLIN w porównaniu do SOC, z uwagi na brak danych dotyczących grupy zewnętrznej SOC.

Zgodnie z ChPL produktu Blincyto do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Blincyto należą: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Blincyto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła dotychczas oceny relacji korzyści do ryzyka. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA. Rejestracji tej dokonano na podstawie przytoczonego wyżej badania ALCANTARA.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak randomizowanego badania klinicznego odnoszącego się do skuteczności wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie Rambaldi 2020, gdzie została zastosowana metoda analizy porównawczej, tj. propensity score analysis (PSA). Analiza PSA ma na celu zmniejszenie wpływu czynników zakłócających i błędu systematycznego, ale nie stanowi alternatywy dla randomizacji. W modelu oceny PSA można brać pod uwagę tylko znane zmienne towarzyszące mierzone w obu badaniach, tymczasem w przypadku zewnętrznej kohorty SOC, badacze nie dysponowali danymi dla niektórych kryteriów włączenia.

Innym ograniczeniem jest niewielka liczebność kohorty, zcentralizowana ocena odpowiedzi w przypadku badania dla blinatumomabu w porównaniu z oceną przez badacza w zewnętrznej kohorcie oraz różnice demograficzne pomiędzy porównywanymi kohortami. Badanie blinatumomabu przeprowadzono w ośrodkach w USA i Europie, podczas gdy do kohorty kontrolnej kwalifikowano pacjentów z Włoch i Hiszpanii, z czego część pacjentów leczona była 9 lat przed rozpoczęciem badania blinatumomabu. Także kryteria kwalifikacji do terapii ratunkowej mogą generować dodatkowy błąd systematyczny.

Należy również wskazać iż w ramach publikacji Rambaldi 2020 nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami dla ww. punktów końcowych.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi: ██████████ PLN. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (521 094,44 PLN)

Ograniczenia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

Ze względu na brak danych epidemiologicznych oraz brak opinii ekspertów, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Dlatego też odstąpiono od oszacowania potencjalnego wpływu na budżet płatnika związany z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Najnowsze wytyczne kliniczne odnoszące się do pacjentów z nawrotową/oporną ALL PH+:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016;

wskazują na brak standardowego protokołu leczenia i zindywidualizowane podejście do leczenia pacjentów. Wskazują one na możliwość zastosowania:

- Inhibitorów TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib, nilotynib)
- Blinatumomabu (w przypadku B-ALL)
- Inotuzomabu (w przypadku B-ALL)
- Allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (allo-SCT).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 30.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.770.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 88/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0) oraz Raportu nr OT.422.29.2020. Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych