

Warszawa, dnia 18 kwietnia 2024 r.

Sz. P.

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 28 marca 2024 r. znak OT.423.1.13.2024.8.PZ – lek Tecartus, zlecenie nr 23/2024 w BIP

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 28 marca 2024 r. znak: OT.423.1.13.2024.8.PZ, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego:

- **Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662;**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

I. Uwaga do całości analiz

1. Dotyczy zgodności analiz z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Odp.

Analizy są zgodne z aktualnymi zapisami wnioskowanego programu lekowego z lutego 2024 roku. Wprowadzone na etapie uzgodnień zmiany w programie lekowym, opisane w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ, nie mają wpływu na wnioski z analiz HTA. W badaniu klinicznym ZUMA-3 prawie wszyscy pacjenci (99% w I fazie i 100% w II fazie) mieli obecne nacieczenie szpiku w >5% blastów białaczkowych. Z kolei definicja oporności na leczenie podana w programie lekowym jest zgodna z definicją w badaniu klinicznym ZUMA-3¹.

PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe) dla raportu HTA zostało podane na str. 12–13 analizy klinicznej i pozostaje zgodne z wnioskowanym programem lekowym (populacja docelowa wg PICO to: „Dorośli pacjenci w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się prekursorów limfocytów B (B-ALL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego”). Zgodnie z tym zapisem definicja populacji docelowej uwzględnia zatem wszystkie szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Z kolei w ramach przeglądu systematycznego w trakcie każdego z przeprowadzanych przeszukań baz informacji medycznej w pierwszej kolejności

¹ Definicja pierwotnej oporności str. 13 (*Primary refractory: A subject is considered to be primary refractory if the subject failed to achieve CR to first-line therapy*)
https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT02614066/SAP_001.pdf

poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej. Informację o tym uzupełniono w AKL na str. 14 (Tabela 2.).

Należy przy tym wskazać, że badanie ZUMA-3 stanowiące podstawę wniosku o skuteczności i bezpieczeństwie BREX jest zgodne z wnioskowanym, najnowszym zaakceptowanym programem lekowym z lutego 2024 roku. Analizy są zatem dostosowane do aktualnych zapisów programu lekowego, zachowując także spójność w zakresie definicji populacji, uwzględnianych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, a także komparatorów.

2. Dotyczy komparatorów uwzględnionych w analizach.

Odp.

Komparatory uwzględnione w przedłożonych analizach obejmują: inotuzumab ozogamycyny, blinatumomab, ponatynib oraz chemioterapię standardową. W zakresie chemioterapii standardowej wytyczne praktyki klinicznej najczęściej zalecają stosowanie chemioterapii uwzględniającej protokoły FLAG (fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), FLAM lub mini-FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) czy hyper-CVAD (zakładający naprzemienne stosowanie dwóch bloków chemioterapii, tj. bloku A złożonego z cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu oraz bloku B złożonego z metotreksatu i cytarabina).

W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej chemioterapia standardowa stanowiła leczenie w grupach kontrolnych badań randomizowanych TOWER i INO-VATE. Schematy chemioterapii stosowane w badaniu TOWER obejmowały: FLAG±antracykliny (gdzie antracykliną jest m.in. idarubicyna w schemacie FLAG-IDA), schematy oparte o metotreksat (jednym z takich schematów zawierających metotreksat jest hyper-CVAD), schematy oparte o klofarabinę i HIDAC. Schematy chemioterapii stosowane w badaniu INO-VATE obejmowały: FLAG, MXN/Ara-C (mitoksantron, cytarabina), HIDAC. Co więcej, w ramach porównania BREX z przekrojem terapii standardowych (ST) w ramach badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3 także ujęto schematy chemioterapii standardowej (HIDAC, FLAG, a także schematy oparte na mitoksantronie (takim schematem jest m.in. FLAM i miniFLAM), metotreksacie lub klofarabinie). **Zatem spektrum chemioterapii ujętych w analizie klinicznej jest bardzo szerokie i obejmuje również schematy wymienione w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ.**

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono komparatory zdefiniowane w analizie problemu decyzyjnego i uwzględnione w analizie klinicznej, a zatem również chemioterapię standardową bez wyróżnienia konkretnych schematów terapeutycznych. Koszty chemioterapii standardowej w analizie podstawowej ustalono w oparciu o wycenę hospitalizacji w grupie JGP S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r.ż. bez naliczania dodatkowych kosztów leków – założono, że wycena hospitalizacji uwzględnia koszty leków.

Koszty leków w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet zostały wyznaczone jedynie do celów analizy wrażliwości ze względu na fakt, iż schematy chemioterapii stosowane w badaniu INO-VATE (którego wyniki zastosowano w modelowaniu efektów zdrowotnych dla ST) obejmowały

również schematy nie wskazane w polskich wytycznych klinicznych. Jednocześnie przeprowadzono również dodatkowe obliczenia przy wyznaczeniu (konserwatywnie) kosztów najtańszego schematu chemioterapii stosowanego w ramieniu komparatora. Zakres kosztów w analizie wrażliwości bazował na danych z badania INO-VATE oraz najtańszego ze schematów wskazanych w wytycznych klinicznych i wynosi od 4 308,95 zł do 10 290,98 zł. Należy podkreślić, że zmiana założeń dotyczących kosztów ST (rozliczanie w ramach grupy JGP vs rozliczanie przy uwzględnieniu kosztów leków w schematach) nie wpłynęła znacząco na wyniki przeprowadzonej analizy. Wychodząc naprzeciw prośbie zawartej w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ, poniżej przedstawiono koszty jednostkowe wymienionych schematów dodatkowych. Należy podkreślić, że w analizie podstawowej koszt ST jest niezależny od przyjętych założeń odnośnie stosowanych schematów.

Koszty ST uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz KL-ST1 ^a	Scenariusz KL-ST2	Schemat FLAG-IDA	Schemat hiper-CVAD
Koszty leków		933,98 zł	2 251,70 zł	12 555,55 zł	4 053,30 zł
Koszty podania leków		3 374,97 zł	8 039,29 zł	14 788,62 zł	9 584,21 zł
Koszty monitorowania leczenia	89 834,66 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Razem		4 308,95 zł	10 290,98 zł	27 344,17 zł	13 637,52 zł

Scenariusz KL-ST1 – scenariusz analizy wrażliwości, w którym koszty ST określono w oparciu o wycenę najtańszego schematu stosowanego u pacjentów w ramach terapii standardowej

Scenariusz KL-ST2 – scenariusz analizy wrażliwości, w którym koszty ST określono w oparciu o średnią ważoną kosztów CTH stosowanych w badaniu INO-VATE

II. Aktualność przedstawionej dokumentacji

1. Dotyczy uwzględnienia wytycznych ASCO 2023.

Odp.

Analiza problemu decyzyjnego objęła szereg kluczowych wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych polskich (PTOK, PALG), brytyjskich (NICE) europejskich (ESMO) oraz tych opublikowanych przez amerykańską NCCN. Wytyczne² wskazane w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ obejmują zalecenia współtworzone przez ekspertów medycznych dla Ameryki Południowej zainicjowane w ramach działań AHF (Americas Health Foundation). Zalecenia są spójne z ww. opisanymi w APD dokumentami. Autorzy omawianej pracy opublikowanej w ASCO Journal rekomendują, by w przypadku odpornej lub nawrotowej ALL zastosować CAR-T, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, a w przypadku braku ich dostępności chemioterapię standardową. Uwzględniono prośbę zawartą w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dodając ww. dokument AHF do analizy problemu decyzyjnego (Rozdz. 3).

² <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.22.00292>

W toku prac uzupełniających APD o wytyczne AHF 2023 zidentyfikowano także informacje odnośnie głosu polskich ekspertów praktyki klinicznej dotyczących priorytetów refundacyjnych na 2024 rok³. Zgodnie z opiniami hematologów, członków zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) na pierwszym miejscu 10-punktowej listy znalazł się breksukabtagen autoleucel w leczeniu ALL jako terapia skuteczna i bardzo potrzebna dla polskich pacjentów.

III. Analiza kliniczna

1. Dotyczy charakterystyki badań włączonych do przeglądu w zakresie okresu obserwacji w badaniu dla komparatora.

Odp.

Informacje o okresach obserwacji badań dla komparatorów (TOWER i INO-VATE) przedstawiono w ramach ich charakterystyk. Oba badania zostały zakończone w odpowiednio latach 2016 i 2017.

- „W ramach badania TOWER przeprowadzono jedną ostateczną analizę danych z datą odcięcia (*cut-off*) 4 stycznia 2016 roku i medianą okresu obserwacji wynoszącą 11,7 mies.” (str. 35 AKL)
- „W ramach badania INO-VATE przeprowadzono 2 analizy pośrednie oraz ostateczną analizę danych po zamknięciu badania z dnia 4 stycznia 2017 roku (mediana okresu obserwacji 29,6 mies.”; str. 37 AKL).

W ramach porównania pośredniego dla komparatorów uwzględniono najdłuższe mediany okresu obserwacji, tj. 11,7 mies. z badania TOWER i 29,6 mies. z badania INO-VATE. Analiza kliniczna (Tabela 24. str. 56, Tabela 31. str. 62) została uzupełniona o ww. informacje.

W analizie klinicznej przedstawiono zestawienie jakościowe wyników dot. bezpieczeństwa terapii obejmujących m.in. AE, TRAE i SAE co najmniej 3. stopnia (Tabele nr 55, 56 i 57 w rozdziale 5.5.2 AKL). W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.13.2024.8.PZ analiza kliniczna została uzupełniona o zestawienie wyników dot. bezpieczeństwa (AE niezależnie od stopnia nasilenia) dla badań INO-VATE i ZUMA-3 z uwzględnieniem najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania ZUMA-3 (Tabele nr 58 i 68 AKL).

IV. Analiza ekonomiczna

1. Dotyczy czasu trwania terapii blinatumomabem.

Odp.

Modelowanie efektów zdrowotnych blinatumomabu przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne z badania RCT TOWER. W badaniu tym zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi pacjenci mogli otrzymać 2 cykle leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (CR, ang. complete remission) lub całkowitą remisję z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CRi, ang. complete remission with incomplete hematologic recovery), podawano 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W badaniu TOWER po 5 cyklach leczenia BLINA zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi pacjenci w okresie oczekiwania na allo-SCT mogli otrzymywać BLINA dodatkowo przez maksymalnie 12

³ <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/6908-priorytety-refundacyjne-w-hematoonkologii-top-ten-hemato-2024>

miesiący (podtrzymanie leczenia). Mediana liczby cykli leczenia w badaniu wyniosła 2 cykle (zakres 1–9 cykli).

W aktualnie obowiązującym programie lekowym B.65 pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia. Dodatkowo u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową można zastosować maksymalnie jeden cykl leczenia.

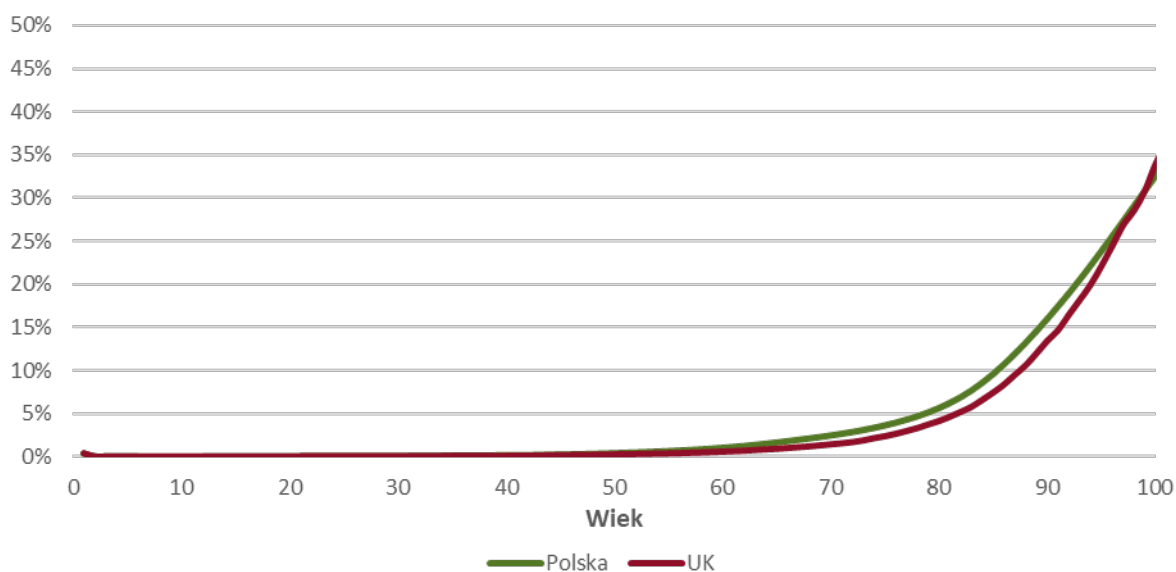
Stosowanie blinatumomabu w badaniu TOWER obejmowało więcej cykli leczenia, niż jest finansowanych w ramach programu lekowego (który limituje maksymalną liczbę cykli zarówno względem dawkowania stosowanego w badaniu rejestracyjnym, jak i względem wskazania rejestracyjnego). Modelowanie efektów zdrowotnych blinatumomabu bazuje na wydłużonym podawaniu tego produktu, a zatem uzyskane wyniki w zakresie QALY i LY są z dużym prawdopodobieństwem wyższe, niż uzyskiwane u polskich pacjentów. **Brak jest danych klinicznych pozwalających na modelowanie efektów zdrowotnych u pacjentów leczonych zgodnie z zapisami programu lekowego** – badanie TOWER jest najlepszym dostępnym źródłem danych pozwalającym na oszacowanie efektów zdrowotnych blinatumomabu. Jako że w analizie ekonomicznej należy wskazać koszt uzyskania modelowanych efektów zdrowotnych, w analizie podstawowej koszty blinatumomabu określono w oparciu o dawkowanie leku, dla którego uzyskano modelowane efekty zdrowotne. W ten sposób zawyżono jednocześnie koszty i efekty zdrowotne dla omawianej terapii. Nie jest możliwe oszacowanie kosztów efektywności blinatumomabu w schemacie finansowanym w ramach programu B.65 ze względu na brak danych klinicznych w tym zakresie.

2. Dotyczy śmiertelności w populacji ogólnej, w tym w ekstrapolacji OS i PFS przy zastosowaniu modeli MCM.

Odp.

Krzywe MCM modelowane były w procesie globalnym przez autorów modelu centralnego. Przeprowadzenie modelowania przy uwzględnieniu danych polskich wymagałoby przeprowadzenia modelowania MCM na danych pacjenckich, które nie były dostępne w procesie dostosowania modelu do warunków polskich. W celu zachowania spójności danych zarówno śmiertelność w modelach MCM, jak i śmiertelność ogólna służąca do modelowania ryzyka zgonu pacjentów w modelu, przyjęta została na bazie danych brytyjskich (zastosowanych do modelowania krzywych MCM). Zmiana danych dotyczących ryzyka zgonu może spowodować, że dotychczas dobrze dopasowane modele MCM będą odbiegały od krzywych przeżycia, a ekstrapolacja na ich podstawie nie będzie odzwierciedlała faktycznego przeżycia pacjentów z uwzględnionych badań. Z tego względu scenariusz uwzględniający dane polskie w modelowaniu ryzyka zgonu (i jednocześnie dane brytyjskie w modelach MCM) przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości, a nie analizy podstawowej. Należy podkreślić, że dane polskie i brytyjskie opisujące śmiertelność w populacji ogólnej są zbliżone.

Śmiertelność w populacji ogólnej – zestawienie danych polskich oraz brytyjskich, wartość średnia z uwzględnieniem rozkładu na płeć z modelu



3. Dotyczy horyzontu czasowego analizy.

Odp.

Zgodnie wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczający, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Niewątpliwie leki stosowane w terapii ALL mają wpływ na czas przeżycia pacjentów, co ma odzwierciedlenie w wynikach analizy klinicznej (w porównaniu pośrednim BREX z BLINA, INO i ST wykazano istotne statystycznie różnice w przeżyciu całkowitym oraz w przeżyciu wolnym od nawrotów). Jednocześnie średni wiek pacjentów z populacji docelowej przyjęty w analizie wynosi 48 lat na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów z badania RCT ZUMA-3 oceniającego efektywność BREX w populacji docelowej. Przyjęcie technicznego horyzontu czasowego wynoszącego 52 lata jest jednoznaczne z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego (założenie maks. 100 lat życia na pacjenta jest standardowym założeniem technicznym stosowanym w analizach HTA i jest spójne z konstrukcją tablic trwania życia, w których również wyznaczane jest maksymalne trwanie życia do 100 lat, uwzględniając wszystkich żyjących dłużej w grupie wiekowej stulatków). Przyjęcie krótszego horyzontu czasowego byłoby równoznaczne z uwzględnieniem zaburzonych wyników klinicznych oraz kosztowych.

Założenie dożywotniego horyzontu czasowego odzwierciedlonego przez modelowanie życia przez kolejne 52 lata nie oznacza przyjęcia założenia, że wszyscy pacjenci w modelu będą żyć przez 52 lata. Modelowanie średniego przeżycia odbywa się w modelu przy uwzględnieniu danych dotyczących przeżycia całkowitego osób z populacji docelowej (krzywe OS) oraz przeżycia w populacji ogólnej modyfikowanego o standardowe współczynniki śmiertelności osób z ALL. Modelowane średnie przeżycie pacjentów z populacji docelowej mieści się w zakresie [] z uwzględnieniem dyskontowania i [] bez uwzględnienia dyskontowania, a więc jest znacząco niższe niż 52 lata.

Należy podkreślić, że w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, 20-letniego horyzontu czasowego analizy (scenariusz HOR). Dla większości z przeprowadzonych porównań w wyniku skrócenia horyzontu czasowego analizy nie doszło do zmiany wnioskowania.

4. Dotyczy założeń dotyczących dawkowania tocilizumabu w przypadku wystąpienia CRS.

Odp.

Założenia dotyczące wielkości dawki i liczby podań tocilizumabu przedstawiono w rozdz. 3.7.1.7 i 3.7.4. Założenia te określono w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego BREX. Ze względu na brak szczegółowych danych odnośnie odsetków pacjentów przyjmujących poszczególne liczby dawek w analizie przyjęto konserwatywnie maksymalne możliwe liczby dawek u pacjentów, u których występuje CRS w zależności od jego stopnia nasilenia.

5. Dotyczy kosztów leczenia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia, ale ostatecznie nie otrzymali terapii breksukabtagenem autoleucel.

Odp.

W analizie koszty terapii pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia, ale ostatecznie nie otrzymali terapii BREX, uwzględnione są w ramieniu interwencji ocenianej. Jako że u omawianych pacjentów mogło dojść do procedur medycznych przeprowadzonych u pacjentów przed podaniem BREX (kwalifikacja do programu, pobranie limfocytów T, terapia pomostowa, terapia kondycjonująca) w analizie wyznaczono odpowiednie mnożniki kosztów (rozdz. 3.7.1.6), które określone zostały na podstawie danych z badania ZUMA-3. Odpowiednie liczby pacjentów, które posłużyły do wyznaczenia mnożników, uzupełniono w odpowiedniej tabeli (Tabela 81).

6. Dotyczy odsetka pacjentów, którzy po podaniu breksukabtagenu autoleucel nie dożyją 12 miesięcy.

Odp.

Odsetek pacjentów, którzy po podaniu BREX nie dożyją 12 miesięcy nie jest oddzielnym parametrem modelu, a wynika z przyjętych danych i sposobu modelowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby są szeroko testowane w analizie wrażliwości. Wartość odsetka pacjentów, którzy po podaniu BREX nie dożyją 12 miesięcy, w analizie podstawowej wynosi [REDACTED] odpowiednio dla porównania z INO, ST, BLINA oraz PONA.

7. Dotyczy przedstawienia kosztów leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem przypadających na pacjenta przy założeniu pełnego cyklu leczenia, bez naliczania kosztów dodatkowych.

Odp.

Dane kosztowe uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.1 (koszt BREX), 3.7.2 (BLINA, INO, PONA) oraz 3.7.3 (ST). Jako że koszty dla BLINA, INO i PONA przedstawiono w

postaci kosztów jednostkowych za mg, analizę uzupełniono o tabelę zbiorczą przedstawiającą koszt na cykl terapii (rozdz. 3.7.2.1, tab. 92).

8. Dotyczy kalkulacji ceny progowej.

Odp.

Poniżej przedstawiono oszacowane ceny progowe, przy których całkowity koszt terapii BREX jest równy kosztom terapii poszczególnymi komparatorami (z uwzględnieniem wszystkich kategorii kosztowych ujętych w analizie).

Należy podkreślić, że oszacowanie ceny progowej, przy której koszty stosowania interwencji ocenianej są równe kosztom komparatora sprowadza się do założenia równej efektywności interwencji ocenianej i komparatorów. W przypadku analizowanego wniosku różnice w efektywności interwencji, pomimo braku porównań bezpośrednich, oszacowane zostały przy zachowaniu wysokiego poziomu wiarygodności. Porównanie metodą MAIC pozwala na korektę o różnice w charakterystyce populacji uwzględnionych w badaniach, a zatem znacząco niweluje niepewność płynącą z porównania pośredniego. Zwłaszcza w przypadku leków wysoce innowacyjnych (a to takich należy breksukabtagen autoleucel) podejście braku uwzględnienia skuteczności leków w oszacowaniu ceny progowej jest założeniem zdecydowanie niekorzystnym dla interwencji ocenianej, a wynik takiego oszacowania jest wartością nieinformacyjną ze względu na fałszywe założenia stojące za obliczeniami. Wyższość kliniczna terapii BREX względem komparatorów jest niezaprzeczalnie udowodniona, pomimo ograniczeń porównania pośredniego.

V. Analiza wpływu na budżet

1. Dotyczy oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz oszacowania liczebności populacji docelowej w wariacie maksymalnym analizy.

Odp.

Oszacowanie liczby pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL przeprowadzono w ramach analizy „Breksukabtagen autocel (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą (MCL)”. W cytowanej analizie liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane epidemiologiczne dotyczące liczby pacjentów, u których sfinansowane zostało leczenie ibrutynibem we wskazaniu MCL oraz modelowanie przepływu tych pacjentów w czasie, przy uwzględnieniu opinii ekspertów w tym zakresie. Dane te stanowiły najlepsze dostępne

źródło danych i posłużyły do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla finansowania produktu Tecartus w populacji pacjentów z MCL.

Populacja pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną stanowi jednocześnie oszacowanie liczebności populacji docelowej w analizie. Oszacowanie bazuje na danych epidemiologicznych dotyczących nowych zachorowań na B-ALL w Polsce (rejestr PALG). Następnie na dane nałożono kolejne odsetki pacjentów zgodne z definicją populacji docelowej na bazie odsetków z badań epidemiologicznych (Seferyńska 2014, rejestr szwedzki pacjentów z ALL, rejestr PALG i inne) przy uwzględnieniu informacji opublikowanych w analizach weryfikacyjnych Agencji oraz opinii eksperta klinicznego. Należy podkreślić, że dane z polskiego rejestru pacjentów z ALL należą do najbardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Również w przypadku wariantu maksymalnego analizy oszacowanie liczby pacjentów bazuje na opisanych wyżej danych, w tym na danych PALG opidujących sytuację epidemiologiczną osób z ALL w Polsce.

2. Dotyczy wyszczególnienia składowych wydatków stanowiących koszty leków bez wyszczególnienia pozostałych jego składowych.

Odp.

Analizę uzupełniono o wskazaną wartość (Tabela 4).

VI. Wskazanie źródeł danych

3. Dotyczy opinii ekspertów klinicznych.

Odp.

[Redacted content]

VII. Pozostałe

1. Dotyczy aktualizacji danych kosztowych.

Odp.

Analizę zaktualizowano o następujące:

- Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) na 1 kwietnia 2024 r.,
- komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r.,
- dane NFZ odnośnie realnego średniego kosztu danej substancji czynnej dostępne w serwisie IKARpro,
- dane z przetargów na zakup leków od stycznia 2024 r..

2. Dotyczy uwzględnienia dodatkowych źródeł danych.

Odp.

Zgodnie z prośbą zawartą w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ, analizę problemu decyzyjnego zaktualizowano o najnowsze wytyczne NCCN z 2024 roku dla ALL. Trzeba doprecyzować, że w ww. piśmie omyłkowo zawarto link do wytycznych dla innych wskazań (chłoniaki B-komórkowe⁴), w ramach analizy problemu decyzyjnego opisano wytyczne dla wskazania ALL. Najnowsze wytyczne NCCN 2024 nie zmieniają natomiast wnioskowania ujętego w złożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym analizach HTA.

Kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej nie dopuszczały włączania badań opublikowanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Niemniej przychyłając się do prośby zawartej w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ, w załączeniu do niniejszego pisma przygotowano zestawienie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej (Załącznik 1.).

Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą Zhai 2024 wymieniany w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ obejmuje interwencję szerszą niż wnioskowana – w ramach przeglądu metaanalizowano wyniki dla różnych CAR-T, w tym BREX – nie spełnia zatem kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej. Wnioskowanie dla interwencji w oparciu o ww. pracę nie jest możliwe, niemniej w załączeniu do niniejszego pisma przygotowano opis najważniejszych wyników z publikacji Zhai 2024 (Załącznik 2.).

⁴ Link zawarty w piśmie nr OT.423.1.13.2024.8.PZ: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. W APD w ramach uzupełnień ujęto: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

Załącznik 1.

Doniesienia dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej dla BREX w terapii R/R/ ALL

Rejestr/badanie rzeczywistej praktyki klinicznej:	ROCCA	CIBMTR	GRAALL/DESCAR-T	
Kryteria włączenia	1) Wiek ≥18 lat. 2) Otrzymanie BREX w ramach terapii opornej lub nawrotowej B-ALL w latach 2021-2023 w jednym 25 ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych.	1) Wiek ≥18 lat. 2) Otrzymanie BREX w ramach terapii opornej lub nawrotowej B-ALL w latach 2021-2023 w jednym 67 ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych.	1) Wiek ≥18 lat. 2) Otrzymanie BREX w ramach terapii opornej lub nawrotowej B-ALL od października 2018 roku w ramach programu wczesnego dostępu do terapii.	
Liczebność populacji	152	138	80 (64 pacjentów otrzymało infuzję BREX)	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	46 lat (IQR 26-42, zakres 18-81)	43 lata (zakres 19,4-79,4)	43,5 roku (zakres 22-69)	
Płeć (% kobiet)	43%	48%	bd	
Obecność chromosomu Ph (%)	31%	33%	31%	
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres)	4 (1-12)	4 (1-13)	3 (1-6)	
Poprzednio stosowane leczenie (%)	BLINA	58%	66%	
	INO	47%	14%	
Przebyte allo-SCT (%)	41%	35%	67%	
Okres obserwacji	Mediana 8.4 mies.	Mediana 5.9 mies.	Mediana 13 mies.	
Lokalizacja badania	Stany Zjednoczone (25 ośrodków)	Stany Zjednoczone (67 ośrodków)	Francja	
Wyniki badań (skuteczność)	Remisja choroby	120/133 (90%)	105/138 (76%)	49/64 (77%)
	Czas trwania remisji	Mediana: nie została osiągnięta Estymowany 6-mies. DoR: 70% Estymowany 12-mies DoR: 62%	Estymowany 6-mies. DoR: 70%	Brak danych
	PFS/RFS	Mediana PFS: 8.6 mies. Estymowany 6-mies. PFS: 70% Estymowany 12-mies PFS: 62%	Estymowany 6-mies. RFS: 53%	Mediana RFS: 12,9 mies.
	OS	Mediana: 15.6 mies. Estymowany 6-mies. OS: 81% Estymowany 12-mies OS: 63%	Estymowany 6-mies. OS: 78%	Mediana: 15,6 mies.

Rejestr/badanie rzeczywistej praktyki klinicznej:	ROCCA	CIBMTR	GRAALL/DESCAR-T	
Wyniki badań (bezpieczeństwo)	CRS	Ogółem: 82% 1. Stopnia: 38% 2. Stopnia: 35% 3. Stopnia: 6% 4. Stopnia: 3%	Ogółem: 81% Co najmniej 3. stopnia: 9%	Ogółem: 77% Co najmniej 3. stopnia: 6%
	ICANS	Ogółem: 56% 1. Stopnia: 9% 2. Stopnia: 14% 3. Stopnia: 22% 4. Stopnia: 9%	Ogółem: 48% Co najmniej 3. stopnia: 24%	Ogółem: 45% Co najmniej 3. stopnia: 8%
Uwagi	Terapię pomostową (pomiędzy leukaferazą i podaniem CAR-T) otrzymało 65% chorych. W ramach terapii pomostowej 46% chorych otrzymało blinatumomab, inotuzumab lub ponatynib. Z kolei chemioterapię zastosowano u 66% pacjentów. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu klinicznym ZUMA-3 mediana ta wyniosła 2.	Terapię pomostową (pomiędzy leukaferazą i podaniem CAR-T) otrzymało 41% chorych. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu klinicznym ZUMA-3 mediana ta wyniosła 2.	Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3 – w badaniu klinicznym ZUMA-3 mediana ta wyniosła 2. Ocena skuteczności przeprowadzona dla 64 chorych, ocena bezpieczeństwa przeprowadzona dla 62 chorych.	
Źródła	Roloff 2023 ⁵ Lin 2024 ⁶ Muhsen 2024 ⁷ Lin 2023 ⁸ Kopmar 2023 ⁹	Bezerra 2023 ¹⁰	Rabian 2023 ¹¹	

⁵ Roloff 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497123076334>

⁶ Lin 2024 [https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(23\)01991-7/abstract](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(23)01991-7/abstract)

⁷ Muhsen 2024 [https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(23\)01763-3/abstract](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(23)01763-3/abstract)

⁸ Lin 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497123101042>

⁹ Kopmar 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497123051261>

¹⁰ Bezerra 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497123076322>

¹¹ Rabian 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497123101005>, https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2023/aula/-SUN_3498_ASH2023.pdf

Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Zhai 2024¹² obejmującego porównanie różnych terapii CAR-T z blinatumomabem stosowanych w ALL

Charakterystyka przeglądu	Zhai 2024
Cel analizy	Ocena korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem terapii CAR-T i blinatumomabu w opornej/nawrotowej ALL (przegląd systematyczny i metaanaliza)
Źródła informacji	PubMed, Web of Science, Embase, the Cochrane Library
Porównywane interwencje	Różne terapie CAR-T i blinatumomab
Wyniki metaanaliz	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję wyniósł 48% dla blinatumomabu i 86% dla terapii CAR-T • Odsetek pacjentów z negatywną minimalną chorobą resztkową wyniósł 31% dla blinatumomabu i 80% dla terapii CAR-T • 2-letnie estymowane odsetki chorych wolnych od nawrotu choroby (RFS) wyniosły 22% dla blinatumomabu i 40% dla CAR-T • 2-letnie estymowane odsetki chorych z przeżyciem całkowitym (OS) wyniosły 25% dla blinatumomabu i 55% dla CAR-T • AE niezależnie od stopnia występowały u podobnego odsetka pacjentów leczonych blinatumomabem (98%) i CAR-T (99%) • AE 3–4. stopnia wystąpiły u 88% leczonych blinatumomabem i 92% leczonych CAR-T • Specyficzne dla CAR-T zdarzenia neurologiczne 3–4. stopnia oraz CRS 3–4. stopnia wystąpiły u odpowiednio 23% i 18% chorych, podczas gdy u leczonych blinatumomabem odsetki te wyniosły odpowiednio 5% i 9%
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanaliza objęła zarówno populacje dorosłych jak i chorych poniżej 18. roku życia. • Metaanaliza objęła różnego rodzaju CAR-T, w tym BEX.

¹² Zhai, Y., Hong, J., Wang, J., Jiang, Y., Wu, W., Lv, Y., ... Zhao, Z. (2024). Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Expert Review of Hematology, 17(1–3), 67–76. <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2298732>