



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną  
(ICD-10:C91.0)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.13.2024

Data ukończenia: 6 czerwca 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Amgen Europe B.V., ARIAD Pharma Ltd., Zentiva, k.s., Viatrix Limited, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Novartis Europharm Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Amgen Europe B.V., ARIAD Pharma Ltd., Zentiva, k.s., Viatrix Limited, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Novartis Europharm Limited).

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane określone **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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna określonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna określonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
<b>allo-HSCT</b>	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant)
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APTT</b>	czas kaolinowo-kefalinowy
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>B-ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (ang. precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia)
<b>BLINA</b>	blinatumomab
<b>CAR-T</b>	terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>CRS</b>	zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome)
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. Computed Tomography)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Ratio)
<b>ECHO</b>	echokardiografia
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EQ-5D</b>	Euro-Quality of Life Questionnaire
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>INO</b>	inotuzumab ozogamycyny
<b>INR</b>	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>IQWiG</b>	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
<b>MUGA</b>	wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. multi-gated acquisition scan)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność osób ogółem w grupie
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMR</b>	jądrowy rezonans magnetyczny (ang. nuclear magnetic resonance)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OW NFZ</b>	oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
<b>PALG</b>	Polish Adult Leukemia Group
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RFS</b>	czas wolny od nawrotu choroby (ang. recurrence free survival)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
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 .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	47
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	47

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47
4.3.	Komentarz Agencji .....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	71
5.4.	Komentarz Agencji.....	71
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>73</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>88</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>89</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>96</b>
<b>Źródła .....</b>		<b>97</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>99</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 29.02.2024  
PLR.4500.2178.2023.19.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 –  $2 \times 10^8$  komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłacie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
Holandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa  
Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.02.2024 r., znak PLR.4500.2178.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 29.02.2024 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.03.2024 r., znak OT.423.1.13.2024.8.PZ. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.04.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza problemu decyzyjnego, HTA Consulting; wersja 2.0; Kraków, 18 kwietnia 2024 r.
- [REDAKTOWANE], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza kliniczna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza ekonomiczna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza wpływu na budżet, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza racjonalizacyjna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
- Uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus breksukabtagen autoleucel, Odpowiedź na pismo znak: OT.423.1.13.2024.8.PZ, 18 kwietnia 2024 r.



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10 <sup>8</sup> komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662
<b>Kod ATC</b>	L01XL06 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	<i>Tecartus (breksukabtagen autoleucel) to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T transdukowane ex vivo przy użyciu wektora retrowirusowego prezentującego chimerowy receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) anty-CD19 zawierający mysz jednonłańcuchowy zmienny fragment (ang. single chain variable fragment, scFv) anty-C19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.</i>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”
<b>Dawkowanie</b>	<p><i>Produkt Tecartus musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Tecartus. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.</i></p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><i>Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. (...)</i></p> <p><u>Ostra białaczka limfoblastyczna</u></p> <p><i>Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym pojemniku. Docelowa dawka wynosi 1 × 10<sup>6</sup> żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała, z maksymalnie 1 × 10<sup>8</sup> żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej. Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 2 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z ALL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) u pacjentów z ALL</i></p> <p><i>W zalecanych dniach, tj. 4., 3. i 2. przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu podawanego w dawce 900 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 60 minut. Zaleca się jej podanie w 2. dniu przed infuzją produktu Tecartus. Przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie podać fludarabinę w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 30 minut. (...)</i></p> <p><i>Premedykacja</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500 do 1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.</i></li> <li><i>Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki.</i></li> </ul> <p><i>Monitorowanie przed infuzją</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>U pacjentów z niektórymi grupami ryzyka może być wskazane wstrzymanie infuzji produktu Tecartus.</i></li> </ul> <p><i>Monitorowanie po infuzji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.</i></li> <li><i>Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta decyduje lekarz.</i></li> <li><i>Pacjenci muszą być poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.</i></li> </ul> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p><i>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych</i></p>

<b>Droga podania</b>	<i>Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.</i>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<i>Tecartus, produkt stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do zabijania docelowych komórek prezentujących CD19.</i>

Źródło: ChPL Tecartus

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/20/1492/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 grudnia 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 listopada 2022 r. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego. Data rejestracji w leczeniu B-ALL: 21 lipca 2022 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u><b>Chłoniak z komórek płaszczka</b></u> Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). <u><b>Ostra białaczka limfoblastyczna</b></u> Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<i>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania</i> <i>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie.</i> Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem, dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. <b>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</b> Kluczowe elementy: <b>Dostępność tocilizumabu i kwalifikacje personelu</b> Podmiot odpowiedzialny zapewni, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, w których wydawany jest produkt leczniczy Tecartus, są jednostkami kwalifikowanymi, zgodnie z uzgodnionym programem kontroli dystrybucji poprzez: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapewnienie natychmiastowego dostępu w ośrodku do jednej dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta przed infuzją produktu leczniczego Tecartus. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.</li> <li>• zapewnienie, że fachowy personel medyczny (ang. Healthcare Professionals, HCP) zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny w tym zakresie.</li> <li>• zapewnienie w ramach szkolenia kwalifikacyjnego w ośrodku, że fachowy personel medyczny będzie świadomy konieczności skontaktowania się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania zaleceń dotyczących pobierania i badania próbek guza po wystąpieniu wtórnego nowotworu złośliwego.</li> </ul> <b>Program edukacyjny</b> – przed wprowadzeniem produktu Tecartus do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny ma obowiązek uzgodnienia treści i formatu materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym. <u>Program edukacyjny dla HCP</u> Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek upewnić się, że w każdym państwie członkowskim, na terenie którego produkt Tecartus został wprowadzony do obrotu, wszyscy HCP, którzy będą przepisywali, wydawali i podawali produkt Tecartus, otrzymają wytyczne służące: <ul style="list-style-type: none"> <li>– przekazywaniu informacji o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności w długoterminowym badaniu obserwacyjnym oraz znaczeniu udziału w takim badaniu,</li> <li>– ułatwieniu rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,</li> <li>– ułatwieniu postępowania z CRS i ciężkimi neurologicznymi działaniami niepożądanymi,</li> </ul>

	<p>– zapewnieniu odpowiedniego monitorowania w kierunku CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,</p> <p>– ułatwieniu przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji,</p> <p>– zapewnieniu odpowiedniego i prawidłowego zgłaszania działań niepożądanych,</p> <p>– zapewnieniu przed rozpoczęciem leczenia dostępności w ośrodku co najmniej 1 dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta. Dany kwalifikowany ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin; w wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.</p> <p><u>Program edukacyjny dla pacjentów</u></p> <p>Ma poinformować i wyjaśnić pacjentom:</p> <p>– ryzyko wystąpienia CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Tecartus,</p> <p>– potrzebę niezwłocznego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu,</p> <p>– potrzebę pozostawania w pobliżu ośrodka, w którym podany został produkt Tecartus przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji produktu Tecartus,</p> <p>– potrzebę noszenia zawsze przy sobie karty informacyjnej dla pacjenta.</p> <p><b>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</b></p> <p>W celu dokładniejszego określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) i u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki prospektywnego badania opartego o dane z rejestru, zgodnie z zatwierdzonym protokołem.</p> <p>Termin: MCL: 31 marca 2043 r., ALL: 31 grudnia 2042 r.</p> <p><b>Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu w sytuacji, gdy pozwolenie na wprowadzenie do obrotu jest udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego</b></p> <p>To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:</p> <p>- W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL oraz stosunku korzyści do ryzyka u kobiet, osób w podeszłym wieku i pacjentów z ciężkim nasileniem choroby, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki prospektywnego badania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonego na podstawie danych z tego samego rejestru, który był użyty do określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus, zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Termin: 30.04.2027 r.</p> <p>- W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki obserwacji pochodzące z badania klinicznego ZUMA-3 (Część 1 oraz Część 2). Termin: 31.10.2024 r</p> <p>- W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania na podstawie danych pochodzących z rejestru, zgodnie z uzgodnionym protokołem. Termin: 31.12.2027 r.</p> <p>Produkt leczniczy Tecartus będzie dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).</p>
--	---

Źródło: ChPL Tecartus

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tecartus we wskazaniu: nawrotowa lub oporna ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10:C91.0) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, natomiast podlegał dwukrotnie ocenie we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK):

- w 2022 r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI<sup>1</sup>). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 25/2022<sup>2</sup> z dnia 21 lutego 2022 roku, lek Tecartus został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w drugiej kolejności (kategoria A/B);

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022>

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf)

- w 2021 r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK<sup>3</sup>). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 119/2021<sup>4</sup> z dnia 23 sierpnia 2021 roku Tecartus został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie TLK w pierwszej kolejności.

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu TLI w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: istotność schorzenia, zaspokojenie potrzeby zdrowotnej, siła wnioskowanej interwencji (uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo w rozpatrywanym wskazaniu), istotność najważniejszego punktu końcowego i jakość dostępnych dowodów naukowych. Rada Przejrzystości przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu TLK, Rada Przejrzystości brała pod uwagę przede wszystkim dużą skuteczność kliniczną, akceptowalny profil bezpieczeństwa i niezaspokojoną potrzebę zdrowotną ocenianych technologii lekowych. Metodologia wyłaniania technologii do wykazu obejmowała: a. wyszukanie leków, które spełniały kryteria ustawowe, b. wstępną selekcję leków o dużej skuteczności klinicznej, c. szczegółową ocenę i dyskusję poszczególnych pozycji przez Zespoły Rady, d. finalną weryfikację na posiedzeniu Rady w pełnym składzie. W wyniku tego procesu z ok. 390 pozycji, Rada rekomendowała 20 technologii medycznych.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Grupa limitowa 1226.2 Breksukabtagen autoleucel.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji	

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk>

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/Opinia\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf)

	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Dawkowanie leku</b></p>	<p>[Redacted text]</p>



<p>podaniu breksukabtagenu autoleucel</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU</p>	<p>[Redacted text]</p>

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

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Tecartus obejmuje m.in. leczenie nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych.

Wskazanie wnioskowane zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Tecartus, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Tecartus ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.2 Breksukabtagen autoleucel. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

#### Instrument dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskodawca zobowiązał się [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Również w piśmie NFZ z dnia 12 stycznia 2024 r. w korespondencji z MZ (opinia do projektu opisu programu lekowego B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną) zaznaczono, [Redacted]

[Redacted]



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki (ALL) / chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów linii limfocytów B lub T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) węzły chłonne i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL])). Jeśli stopień nacieczenia szpiku jest niższy niż 20%, to zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego (obie choroby wg WHO są uważane za tę samą jednostkę chorobową).

### Klasyfikacja

Klasyfikacja WHO z 2022 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:

- 1) B-ALL (CD19+, CD22+, CD79a+) – pro-B (pre-pre-B), common (CD10+, najczęstsza), pre-B;
- 2) T-ALL (cyCD3+, CD7+) – z wczesnych prekursorów komórek T (ETP;  $\geq 1$  wczesny marker linii mieloidalnej), pro-T i pre-T (CD4–, CD8–), korowa (tymocytowa; CD1a+, CD4+, CD8+, stosunkowo lepsze rokowanie), z dojrzałych komórek T (sCD3+, CD4+ albo CD8+).

### Epidemiologia

Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2021 roku liczba zachorowań w Polsce na białaczkę limfatyczną (C91) u osób w wieku od 25 r.ż. wyniosła 2 046, natomiast liczba zgonów wyniosła 1 113. W 2020 roku odnotowano odpowiednio 1 503 zachorowania i 1 256 zgonów z powodu białaczki limfatycznej (C91). Dokładne dane dotyczące zachorowalności na ALL nie są znane.

### Rokowanie

*Wyniki leczenia zależą od charakterystyki biologicznej choroby, stanu i wieku pacjenta oraz od intensywności leczenia. Postać 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 >70% przypadków ALL, a u osób młodych – >90%. Długoletnie przeżycie uzyskuje się u >50% dorosłych chorych na ALL Ph–. U chorych w wieku <35 lat przeżywalność jest większa, a w wieku >55 lat – mniejsza. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).*

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3> (dostęp: 6.05.2024 r.).

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie: od prof. dr hab. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii oraz od dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez ekspertki wynosi 30-50 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	prof. dr hab. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii			dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz- Janus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)	120	40	30%	110	90	60%
Odsetek pacjentów w wieku ≥ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie z postacią B-komórkową (B-ALL)	80		25%	90	80	60%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w zakresie leczenia breksukabtagenem autoleucel	30		90%	50	30	50-60%
<b>Źródło</b>	<i>Szacunki własne</i>					

#### Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) wyniosła 3 600 w 2022 r. (w tym 1 283 stanowiły osoby ≥ 26 lat) i 2 896 w I. połowie 2023 r. (983 pacjentów ≥ 26 lat).

Natomiast liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C91.0, u których wykonano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA lub przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego

wyniosła 111 w 2022 r. (w tym 88 pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat) i 45 w I. poł. 2023 r. (w tym 40 pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat).

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 6 Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w okresie 2014 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: C91.0	Ogółem	3 225	3 244	3 215	3 336	3 379	3 398	3 317	3 372	3 600	2 896
	$\geq 18$ lat	1 563	1 536	1 506	1 589	1 562	1 572	1 534	1 568	1 604	1 219
	$\geq 26$ lat	1 237	1 205	1 169	1 237	1 236	1 247	1 221	1 255	1 293	983
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: C91.0 oraz produkt jednostkowy 5.51.01.0016022 i/lub 5.51.01.0016023	$\geq 18$ lat	112	106	124	119	132	78	77	102	111	45
	$\geq 26$ lat	52	39	59	57	59	65	64	83	88	40

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) leczonych w ramach programu B.65 wyniosła 191 pacjentów w 2022 r. i 137 w I. półroczu 2023 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2019-2023 w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 7 Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.65 wg danych NFZ (źródło: Baza SWIAD)**

Substancja czynna	Lata				
	2019	2020	2021	2022	I półrocze 2023
Dasatynib	63	66	71	80	58
Blinatumomab	10	22	34	42	18
Ponatinib	-	11	20	22	28
Inotuzumab ozogamycyny	-	-	24	36	25
Tisagenlecleucel (CAR-T)	-	-	1	11	8

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ (pismo NFZ w sprawie projektu opisu programu lekowego z dnia 12.01.2024 r.) dotyczące programu lekowego B.65, zgodnie, z którym w 2023 r. (od stycznia do października) w programie leczonych było ogółem 152 pacjentów, a jego łączne koszty wyniosły ok. 27,7 mln PLN. Liczba pacjentów stosujących tisagenlecleucelum w tym okresie wyniosła [REDAKTOWANE]. Pozostałe dane z roku 2023 w podziale na substancje czynne dostępne w PL B.65 przedstawione są w tabeli poniżej.

Nadmienić należy, że lek Tecartus w ramach programu lekowego B.12.FM został objęty refundacją od 1 września 2023 r., z tego względu aktualnie brak jest danych sprawozdawczych w zakresie jego refundacji.

**Tabela 8 Liczba pacjentów oraz koszty poniesione na refundację w podziale na substancje czynne w okresie od stycznia do października 2023 r.**

Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych [PLN]
5.08.09.0000013 DASATYNIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	■	■
5.08.09.0000160 BLINATUMOMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MCG	■	■

Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych [PLN]
5.08.09.0000188 PONATINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	■	■
5.08.09.0000195 INOTUZUMABUM OZOGAMICINI - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	■	■
5.08.09.0000207 TISAGENLECLEUCELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 ZEST	■	■
<b>Łącznie</b>	152	27 733 747,22

Źródło: Opinia NFZ do projektu opisu programu lekowego B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z dnia 12.01.2024 r.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 18.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową, ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Z uwagi na datę rejestracji leku Tecartus, do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2024.

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z oporną/przerzutową B-ALL: zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTOK 2020), wytyczne europejskiego panelu ekspertów z 2024 r. (Europa 2024), zalecenia European Society for Medical Oncology z 2024 r. (ESMO 2024), zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024), wytyczne The Society for Immunotherapy of Cancer 2020 (SITC 2020), kanadyjskie wytyczne Alberta Health Service z 2023 r. (AHS 2023).

PTOK 2020 w opornej / nawrotowej ALL w zależności od rodzaju blastów zaleca stosowanie blinatumomabu (BLINA), inotuzumabu ozogamycyny (INO), rytuksymabu a także chemioterapię i nelarabinę. Według PTOK 2020 leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji. W wytycznych nie odniesiono się do terapii CART-T.

Według europejskiego panelu ekspertów z 2024 r. w opornej / nawrotowej ALL u wszystkich pacjentów należy rozważyć przeszczep komórek macierzystych. Pozostałe terapie wymieniane w wytycznych to: INO, BLINA i CAR-T (tutaj autorzy zwrócili uwagę na częstość występowania CRS i neurotoksyczność, które występują częściej u pacjentów leczonych CAR-T w porównaniu do pacjentów leczonych BLINA), które zostały podane bez jednoznacznej rekomendacji, bo nie przeprowadzono dotychczas badań porównawczych. CAR-T według ekspertów może być wskazany w leczeniu bardziej zaawansowanych postaci choroby, szczególnie nawrotów po przeszczepie. Ponadto w ocenie autorów immunoterapia przeciwciałami jest standardem w przypadku R/R ALL (wytyczne w odniesieniu do CAR-T mówią o tisagenlecleucelu i breksukabtagenie autoleucel).

Zgodnie z zaleceniami ESMO 2024 w opornej/nawrotowej ALL monoterapia BLINA/INO jest lepsza od standardowej ChT. Zgodnie z przedstawionym w wytycznych algorytmem leczenia opornej/nawrotowej ALL, u pacjentów z B-ALL Ph+ stosuje się immunoterapię w połączeniu z TKI i ewentualnie z chemioterapią standardową. U pacjentów z B-ALL Ph- stosuje się immunoterapię. W kolejnym kroku, zarówno u pacjentów z Ph+/- stosuje się allo-HSCT lub CART-T (wytyczne w odniesieniu do CAR-T mówią o tisagenlecleucelu i breksukabtagenie autoleucel).

NCCN 2024 w opornej/nawrotowej ALL Ph+ zaleca udział w badaniu klinicznym lub TKI ± terapia wielolekowa lub TKI ± kortykosteroidy lub BLINA/INO ± TKI lub breksukabtagen autoleucel (po terapii, która zawiera TKI) lub tisagenlecleucel (u pacjentów w wieku <26 lat). U pacjentów z ALL Ph+ wśród terapii zalecanych wymienione są: udział w badaniu klinicznym lub BLINA/INO lub breksukabtagen autoleucel lub tisagenlecleucel (pacjenci w wieku <26 lat) lub terapia wielolekowa.

Amerykańskie SITC 2020 zaleca w przypadku nawrotu ALL włączenie pacjentów do badania klinicznego, leczenie BLINA/INO lub allo-HSCT u pacjentów z nawrotową ALL po jednej wcześniejszej linii terapii. W przypadku pacjentów z nawrotową postacią B-ALL i dużym obciążeniem chorobą w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie INO, a następnie BLINA w przypadku nawrotu choroby lub dodatniego wyniku MRD. Terapia CAR-T (tisagenlecleucel) jest zdecydowanie zalecana u pacjentów z nawrotową ALL po terapii drugiej i / lub trzeciej linii. Wytyczne nie wymieniają breksukabtagenu autoleucelu.

AHS 2023 w nawrocie ALL zaleca BLINA, INO lub chemioterapię, a u pacjentów z mutacją T315I ponatynib w skojarzeniu z BLINA lub chemioterapię. Terapia CAR-T jest wskazana u pacjentów z B-ALL z nawrotem po allogenicznym HSCT, opornych na 2 schematy leczenia (indukcji) lub z nawrotem choroby, którzy nie są uważani za odpowiednich kandydatów do HSCT. Wytyczne nie wymieniają breksukabtagenu autoleucelu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów  <b>Źródło finansowania:</b>            brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w ostrej białaczce limfoblastycznej.</u>  <i>Choroba oporna i nawrotowa</i>  <i>Rokowanie u chorych z postacią oporną na leczenie lub nawrotem ALL jest niepomyślne. Leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii, immunoterapii lub leczeniu skojarzonym pozwala uzyskać CR u nie więcej niż 30–50% chorych, a czas odpowiedzi nie przekracza zwykle 5–6 miesięcy. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT u wszystkich chorych, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji (IIA). Podejmując decyzję dotyczącą wyboru terapii ratunkowej, należy uwzględnić: rodzaj i uzyskaną odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie, czas trwania odpowiedzi, wiek chorego i podtyp choroby, a także dostęp do nowych terapii i badań klinicznych (IIA).</i>  <i>W leczeniu ratunkowym oporności i nawrotów B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. W przypadku ekspresji antygenu CD20 na powierzchni limfoblastów w terapii można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Ida (IIA). Do przeciwciał monoklonalnych, które zostały zarejestrowane w leczeniu opornej i nawrotowej B-ALL, należą inotuzumab ozogamycyny — przeciwciało anti-CD22 związane z kalicheamycyną — oraz blinatumumab — przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciw antygenowi CD19 i CD3, które angażuje limfocyty T w niszczenie komórek z ekspresją CD19. Rekomendacje dotyczące prowadzenia leczenia ratunkowego z użyciem jednego z tych przeciwciał są oparte na prospektywnych, randomizowanych badaniach, w których udokumentowano wyższą skuteczność zarówno inotuzumabu ozogamycyny, jak i blinatumumabu w porównaniu z powszechnie stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej (IA). (...)</i>  <i>Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji. Leczenie chorych na B-ALL zależy od wieku chorego, schematów indukacji wcześniej stosowanych w terapii, ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, czyli CD20 i CD22, możliwości przeprowadzenia allo-HSCT oraz dostępności nowych leków.</i>  <i>W terapii należy rozważyć jako opcję leczenie blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na ≥ 1% limfoblastów). U chorych leczonych inotuzumabem ozogamycyny, u których planowana jest allo-HSCT, należy mieć na uwadze zwiększone ryzyko zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS, sinusoidal obstruction syndrome) (inaczej choroby wenookluzyjnej wątroby [VOD, veno-occlusive disease]) i nie planować u tych chorych kondycjonowania opartego na dwóch lekach alkilujących (np. BuCy [busulfan, cyklofosfamid]). W trakcie leczenia inotuzumabem wskazane jest profilaktyczne podawanie kwasu ursodeoksycholowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wątrobowych. U chorych na B-ALL w leczeniu można również zastosować chemioterapię FLAM lub mini-FLAM (odpowiednio: u chorych w wieku do 40 lat i powyżej), o ile ten program nie był wcześniej stosowany jako indukacja II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u pacjentów, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów, leczenie według programu FLAM lub mini-FLAM powinno być skojarzone z immunoterapią rytuksymabem. U osób, które wcześniej były już leczone chemioterapią FLAM lub mini-FLAM, można zastosować program hyper-CVAD, a jeśli stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów — dodatkowo rytuksymab. Wszyscy chorzy na postać oporną na leczenie lub nawrotową T-ALL zgodnie z protokołem PALG ALL7 powinni być leczeni nelarabiną.</i>  <i>B-ALL/LBL z obecnością t(9;22)(q34;q11.2)</i>  <i>U chorych, u których stwierdza się oporność lub utrzymuje się obecność transkryptu BCR-ABL1, należy wykonać oznaczenia mutacji BCR-ABL1, jeżeli jest to organizacyjnie możliwe, i zmienić imatynib na TKI II i III generacji. W przypadku wykrycia takiej mutacji wybór TKI w dalszym leczeniu powinien być podyktowany jego aktywnością wobec</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>stwierzonego wariantu kinazy tyrozyny (IIA)</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją;</i></p> <p><i>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych;</i></p> <p><i>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i></p> <p><i>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;</i></p> <p><i>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;</i></p> <p><i>C – wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>Europa 2024</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Leczenie ALL u dorosłych, wytyczne europejskiego panelu ekspertów</b></p> <p>Oporna/nawrotowa ALL</p> <p>U wszystkich pacjentów należy rozważyć przeszczep komórek macierzystych,</p> <p>Autorzy wytycznych omawiają leki stosowane w leczeniu ALL, skupiając się na wynikach badań (INO, BLINA, <b>CAR-T</b>). Dane dotyczące ALL u dorosłych są nadal ograniczone, a dane z badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że standardowe zasady dotyczące leczenia są mniej skuteczne w pełnym nawrocie cytologicznym.</p> <p>W dokumencie przywołano wyniki badania ZUMA-3, zwracając uwagę na występowanie CRS i neurotoksyczność u pacjentów u których zastosowano terapię CAR-T. Autorzy wytycznych zauważyli również, że CRS i neurotoksyczność występują częściej u pacjentów leczonych CAR-T w porównaniu do pacjentów leczonych BLINA. Piszą też o potrzebie wyjaśnienia m.in. wpływu CAR-T na podtypy choroby, obciążenia chorobą w trakcie infuzji na skuteczność leku i potrzebę kolejnych przeszczepów komórek macierzystych.</p> <p>Wytyczne zwracają uwagę na to, że w krajach, w których dostępne są wszystkie opcje leczenia, wybór i sekwencjonowanie BLINA, INO i CAR-T w R/R BALL jest dyskutowane. Nie ma jednoznacznej rekomendacji w powyższym zakresie, gdyż nie przeprowadzono dotychczas badań porównawczych; ponadto dostępność limfocytów CAR-T jest ograniczona. <b>CAR-T</b> może być wskazany w leczeniu bardziej zaawansowanych postaci choroby, szczególnie nawrotów po przeszczepie.</p> <p>W ocenie autorów immunoterapia przeciwciałami jest standardem w przypadku R/R ALL.</p> <p>Siła rekomendacji: określono jako rekomendację ekspercką dla praktyki klinicznej.</p>
<p><b>ESMO 2024 (Europa)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> ESMO</p>	<p><b>Nawrotowa lub oporna ALL (r/r ALL)</b></p> <p><u>Terapie celowane</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monoterapia blinatumumabem jest lepsza od standardowej ChT [I, A], chociaż przed rozpoczęciem stosowania blinatumomabu należy rozważyć zmniejszenie obciążenia nowotworem [IV, B].</li> <li>2. Monoterapia INO jest lepsza od standardowej ChT [I, A] i powinna być preferencyjnie rozważona u pacjentów bez przebytej choroby wątroby [V, B].</li> <li>3. Sekwencja terapii immunologicznych ukierunkowanych na CD19 jest istotna dla wyników terapii CAR-T [IV, B].</li> <li>4. Nie zaleca się łączenia terapii blinatumumabem z CAR-T [V, D].</li> <li>5. Pacjenci z r/r ALL są kandydatami do allo-HSCT, ale należy znacznie zredukować MRD za pomocą terapii pomostowej [IV, B].</li> <li>6. Inhibitory punktów kontrolnych są nowym obszarem terapii celowanej i mogą być szczególnie obiecujące w połączeniu z innymi immunoterapiami, m.in. blinatumumabem w ALL z komórek B [III, B].</li> </ol> <p>Zgodnie z algorytmem leczenia opornej/nawrotowej ALL, u pacjentów Ph+ stosuje się immunoterapię w połączeniu z TKI i ewentualnie z chemioterapią standardową. U pacjentów Ph- stosuje się immunoterapię. Następnie, zarówno u pacjentów z Ph+/- stosuje się allo-HSCT/<b>CAR-T</b>.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do wieku pacjentów.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane.</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane.</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne.</p> <p>D - umiarkowane dowody na skuteczność lub bezpieczeństwo, generalnie nie zalecane.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności.</p> <p>II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością.</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”. V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.
<b>NCCN 2024 (USA)</b> <b>Konflikt interesów: brak informacji</b> <b>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła</b>	<p><b>Wytyczne dot. ostrej białaczki limfoblastycznej wersja 4.2023 (luty 2024)</b></p> <p>a) Choroba oporna lub nawrotowa:            - Ph+ B-ALL – badanie obecności mutacji ABL1            Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• TKI ± terapia wielolekowa lub TKI ± kortykosteroidy lub</li> <li>• blinatumomab ± TKI lub</li> <li>• inotuzumab ozogamycyny ± TKI lub</li> <li>• <b>breksukabtagen autoleucel</b> (po terapii, która zawiera TKI) lub</li> <li>• tisagenlecleucel (pacjenci w wieku &lt;26 lat i z chorobą oporną na leczenie lub po ≥2 nawrotach i terapii, podczas której zastosowano 2 TKI).</li> </ul> <p>- Ph- B-ALL (charakterystyka molekularna i ocena MRD, jeśli nie przeprowadzono jej wcześniej)            Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• blinatumomab (kategoria 1) lub</li> <li>• inotuzumab ozogamycyny (kategoria 1) lub</li> <li>• breksukabtagen autoleucel lub</li> <li>• tisagenlecleucel (pacjenci w wieku &lt;26 lat i z chorobą oporną na leczenie lub po ≥2 nawrotach lub</li> <li>• terapia wielolekowa</li> </ul> <p>Wszystkie rekomendacje posiadają kategorię 2B, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u></p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;            2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;            2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN;            3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</p> <p><i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe.</i></p> <p><i>Inne zalecane opcje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej gruntownych danych; lub znacznie mniej przystępne w przypadku podobnych wyników.</i></p>
<b>SITC 2020 (USA)</b> <b>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili konflikt interesów</b> <b>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</b>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć włączenie pacjenta do badania klinicznego na każdym etapie leczenia;</li> <li>• nowe, eksperymentalne leki powinny być podawane w ośrodkach, które mają odpowiednie wsparcie, infrastrukturę oraz specjalistów.</li> </ul> <p>Postępowanie w przypadku nawrotu B-ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci powinni otrzymać immunoterapię jako terapię pomostową w celu wywołania remisji przed allo-HSCT;</li> <li>• należy rozważyć włączenie do badania klinicznego, leczenia blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny lub allo-HSCT pacjentów z nawrotową ALL po jednej wcześniejszej linii terapii;</li> <li>• w przypadku pacjentów z nawrotową postacią B-ALL i dużym obciążeniem chorobą w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny, a następnie blinatumomabu w przypadku nawrotu choroby lub dodatniego wyniku MRD (w oparciu o doświadczenie kliniczne i konsensus panelu ekspertów);</li> <li>• ze względu na fakt, iż inotuzumab ozogamycyny zwiększa ryzyko SOS / VOD w kolejnych przeszczepach, należy ograniczyć liczbę cykli, jeśli planuje się allo-HSCT;</li> <li>• terapia <b>CAR-T</b> jest zdecydowanie zalecana u pacjentów z nawrotową ALL po terapii drugiej i / lub trzeciej linii. W przypadku pacjentów z ALL, u których doszło do nawrotu lub oporności na terapię CAR-T, nie udało się osiągnąć konsensusu co do zalecanego, jednego, preferowanego leczenia. Potencjalne opcje mogą obejmować terapię limfocytami CAR-T ukierunkowaną na różne antygeny, blinatumomab lub allo-HCT (jeśli pacjent się kwalifikuje).</li> <li>• pacjentów leczonych CART-T lub blinatumomabem należy uważnie monitorować pod kątem objawów CRS i neurotoksyczności, w tym (ale nie wyłącznie) gorączki, niedociśnienia i stanu psychicznego.</li> </ul> <p><u>CAR-T w zaleceniach oznacza stosowanie tisagenlecleucelu.</u></p> <p>Siła zaleceń: zalecenia zostały oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie panelu ekspertów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Konsensus został zdefiniowany jako $\geq 75\%$ zgodności między członkami panelu ekspertów.
<p><b>AHS 2023 (Kanada)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Cancer Care Alberta</p>	<p><b>Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych</b></p> <p><u>Nawrót choroby</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci z B-ALL kwalifikujący się do przeszczepu, z ujemnym wynikiem BCR-ABL, powinni być leczeni metodą opartą na przeciwciałach: blinatumomabem lub inotuzumabem (jeśli CD22 dodatni).</li> <li>2. Pacjenci z dodatnim wynikiem BCR-ABL, u których występuje nawrót choroby podczas stosowania schematu opartego na imatinibie, powinni być leczeni TKI drugiej lub trzeciej generacji + chemioterapia, inotuzumabem lub blinatumomabem. Jeśli wykryto mutację T315I, należy zastosować ponatynib w skojarzeniu z blinatumomabem lub chemioterapię.</li> <li>4. U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć allogeniczny HSCT jeśli nie był wykonany wcześniej.</li> </ol> <p><u>Terapia CAR-T</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wskazana u pacjentów z B-ALL z nawrotem po allogenicznym HSCT w dobrej kondycji, opornych na 2 schematy leczenia (indukcji) lub z nawrotem choroby, którzy nie są uważani za odpowiednich kandydatów do HSCT.</li> <li>2. Przed podaniem ratunkowego leku immunosupresyjnego (kortykosteroidy lub cyklofosfamid) pacjentów należy skierować na aferezę, aby uniknąć wpływu na jakość produktu.</li> <li>3. W większości przypadków po aferezie pacjenci powinni otrzymać terapię pomostową/cytoredukcyjną zapobiegającą pogorszeniu stanu klinicznego w wyniku postępu choroby, aby osiągnąć cytoredukcję przed CAR-T. Może to obejmować chemioterapię lub terapię opartą na przeciwciałach.</li> </ol> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> brak informacji</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> brak informacji</p>

Skróty: allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (ang. precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia); BLINA – blinatumomab; CAR-T – terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy); INO – inotuzumab ozogamycyny; MRD – wskaźnik minimalnej choroby resztkowej; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang.: tyrosine kinase inhibitors)

Odnaleziono też polską publikację TOP TEN HEMATO 2024<sup>5</sup> opracowaną przez grupę ekspertów zrzeszonych w Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów. Publikacja przedstawia listę priorytetów refundacyjnych dotyczących leków stosowanych w terapii nowotworów krwi i układu chłonnego na rok 2024. Pierwsze miejsce na liście zajmuje breksukabtagen autoleucel w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej.

Na poniższym rysunku zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów dorosłych w ramach leczenia odpornej/nawrotowej ALL, opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ<sup>6</sup> dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na rysunku znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 kwietnia 2024 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

**Rysunek 1. Postępowanie w przypadku leczenia dorosłych chorych na oporną/nawrotową B-ALL z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii**

<b>Oporna/nawrotowa ALL</b>
<p><u>terapie refundowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLINA (Ph-, przy obecnej ekspresji antygenu CD19 od drugiej lub kolejnej linii leczenia),</li> <li>• INO (Ph+/-, przy obecnej ekspresji antygenu CD22, od drugiej lub kolejnej linii leczenia),</li> <li>• ChT (FLAG, FLAM lub mini-FLAM oraz hyper-CVAD),</li> <li>• PONA (Ph+, Ph, w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych TKI)</li> <li>• rytuksymab, imatinib, dazatynib,</li> <li>• CAR-T (tisagenlecleucel (Kymriah) terapia refundowana u pacjentów w wieku &lt;26 lat, <b>breksukabtagen autoleucel (Tecartus) wskazany w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej B-ALL u dorosłych pacjentów w wieku <math>\geq 26</math> lat</b>)</li> </ul> <p><u>terapie nierefundowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nelarabina</li> <li>• klofarabina</li> </ul>

<sup>5</sup> <https://www.mp.pl/onkologia/aktualnosci/348071.top-10-hemato-2024>

<sup>6</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie od prof. dr hab. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii oraz od dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	prof. dr hab. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
<b>Stanowisko własne w sprawie wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus w ramach programu lekowego</b>	<i>Kieruję ośrodkiem, który przeprowadza procedury CART od 2019 roku, również w ALL, chociaż w tym wskazaniu liczba pacjentów, a przez to doświadczenia są ograniczone. Jednak dzięki terapii CART udało się uratować życie większości chorym. Takie też są doniesienia ze środowisk pediatrycznych. Refundacja leku Tecartus dla R/R ALL <math>\geq</math> 26 r.ż. to „unmet need”</i>	<i>Refundacja Tecartus w grupie chorych R/R B-ALL powyżej 26 r.ż. jest niezwykle ważna i potrzebna. Grupie chorych opornych na aktualnie dostępne opcje leczenia daje szansę na wyleczenie.</i>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>Ograniczona skuteczność stosowanych terapii, odpowiedź nietrwała, brak możliwości wykonania skutecznego przeszczepienia allogenicznego w populacji chorych w podeszłym wieku.</i>	<i>Opcja leczenia CAR-T w ALL jest dostępna tylko do 26 r.ż. Dodatkowo starsi chorzy ze względu na zły stan ogólny nie zawsze kwalifikują się do wszystkich metod leczenia.</i>
<b>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	<i>Terapia CART w leczeniu ALL w całej populacji (tj. również od 26 r.ż.).</i>	<i>Zwiększenie dostępności do terapii CAR-T np. przez zwiększenie ośrodków akredytowanych w Polsce oraz produkcja CAR-T w Polsce.</i>
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Technologia przeprowadzana w ośrodkach certyfikowanych. Na wyprodukowanie leku konieczne są około 3 tygodnie, w tym czasie może dojść do progresji choroby i śmierci chorego.</i>	<i>Z powodu, iż preparat Tecartus jest produkowany poza Polską i jego czas wytwarzania dla jednego chorego to 3-4 tygodnie, mogą wystąpić trudności w dostępności w odpowiednim czasie dla wszystkich chorych.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	<i>Kwalifikacja do leczenia chorych w złym stanie ogólnym (ECOG <math>\geq</math>2).</i>	<i>Stosowanie u chorych w złym stanie ogólnym.</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii</b>	<i>Najlepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów, u których udaje się kontrolować chorobę w trakcie leczenia.</i>	<i>Nie.</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Niejasna jest skuteczność w przypadku utrzymującego się zajęcia pozaszpikowego w przebiegu choroby.</i>	<i>1. Zajęcie OUN. 2. Nie zaleca się Tecartus chorym, u których przeszczepiono allogeniczne komórki macierzyste i mają aktywną przewlekłą lub ostrą GvHD ze względu na ryzyko pogorszenia przebiegu GvHD przez produkt Tecartus. 3. Nie zaleca się stosowania leku Tecartus, jeśli u chorego nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19.</i>
<b>Czy może istnieć konieczność powtórnego podania breksukabtagenu autoleucel w przypadku kolejnego nawrotu choroby?</b>	<i>W mojej opinii tak, jednak nie znany jest czas jaki powinien upłynąć od podania terapii CART do wznowy choroby, aby kolejna infuzja była skuteczna.</i>	<i>Tak.</i>
<b>Jaki jest średni czas przeżycia pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką</b>	<i>Kilka miesięcy, zwłaszcza jeśli nie uda się przeprowadzić transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Dane te pochodzą z publikacji i doniesień konferencyjnych.</i>	<i>Od kilku tygodni do kilku miesięcy.</i>

Pytanie	prof. dr hab. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
limfoblastyczną z kom. B (B-ALL)?		

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperckich.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Uzasadnienie
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
prof. dr hab. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>FLAM</i> (technologia najtańsza)	20%	5%	Standard leczenia wg PALG
	<i>Blinatumomab</i>	30%	30%	
	<i>Inotuzumab</i>	30%	10%	
	<i>alloHCT</i> (technologia najskuteczniejsza)	20%	20%	
dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>chemioterapia standardowa</i> (technologia najtańsza)	30%	20%	powszechnie uznane standardy leczenia
	<i>transplantacja</i> (technologia najskuteczniejsza)	20%	20%	
	<i>przeciwciała bispecyficzne</i>	50%	20%	

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., obecnie u pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - ✓ cyklofosfamid
  - ✓ deksametazon
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
  - ✓ w ramach programu lekowego B.65 (odpłatność: bezpłatnie): ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny.
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C91.0 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
  - ✓ rytuksymab, imatynib, dazatynib, bleomycyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, filgrastym, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, pegfilgrastim, tioguanina, winkrystyna.

Źródło: Obwieszczenie MZ

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla Tecartus (breksukabtagen autoleucel (BREX) wskazał (w zależności od obecności mutacji w chromosomie Ph: inotuzumab ozogamycyny (INO) (Ph + / -), blinatumomab (BLINA) (Ph -), inhibitor kinaz tyrozynowych: ponatynib (PONA) (Ph+) oraz chemioterapię standardową (Ph + /-). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chemioterapia blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny ponatynib	<p><i>Dla pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL w warunkach polskich powyższe kryteria spełniają protokoły leczenia obejmujące klasyczną chemioterapię, a także terapie refundowane w ramach programu lekowego B.65 tj. przeciwciała monoklonalne (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny) oraz inhibitor kinaz tyrozynowych (ponatynib).</i></p> <p><i>Leczenie B-ALL jest zależne od braku lub obecności chromosomu Philadelphia (Ph). Pacjenci, u których potwierdzono obecność tego chromosomu (Ph(+)), powinni być leczeni odpowiednimi terapiami celowanymi z wykorzystaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) (...)</i></p> <p><i>Kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego wskazują, że aby móc otrzymać BREX, pacjenci z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph(+)) muszą mieć wykazaną nietolerancję lub niepowodzenie co najmniej dwóch linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) albo muszą u nich występować przeciwwskazania do tego rodzaju leczenia. Stąd, w świetle dostępnej w Polsce ścieżki leczenia z wykorzystaniem TKI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>wśród chorych z przeciwwskazaniami do TKI lub u osób, które przeszły nieskuteczne leczenie wszystkimi dostępnymi obecnie TKI, komparatorem jest terapia dostępna dla wszystkich chorych niezależnie od statusu chromosomu Ph (standardowa chemioterapia, inotuzumab ozogamycyny),</i></li> <li><i>natomiast wśród chorych, którzy przeszli leczenie tylko dwoma z trzech TKI (a zgodnie z wytycznymi i warunkami refundacji są to najpierw imatynib, a następnie stosowany po jego niepowodzeniu dasatynib), komparatorem jest trzecia z dostępnych terapia TKI – ponatynib.</i></li> </ul> <p><i>Z kolei wśród pacjentów z oporną/nawrotową B-ALL z potwierdzonym brakiem obecności chromosomu Philadelphia (Ph(-)) obecnie jest refundowane w Polsce przeciwciała monoklonalne – blinatumomab, który stanowi komparator dla BREX. Jednak zapisy proponowanego programu lekowego obejmują też chorych z chorobą oporną lub nawrotową, u których blinatumomab mógł już być zastosowany na wcześniejszym etapie/linii leczenia, stąd wśród chorych z brakiem chromosomu Ph komparatorem, podobnie jak wśród chorych Ph(+), są terapie dostępne dla wszystkich chorych niezależnie od statusu chromosomu Ph (standardowa chemioterapia, inotuzumab ozogamycyny).</i></p> <p><i>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).</i></p>	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Szczegółowy komentarz pod tabelą.

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią ekspertów ankietyowanych przez Agencję: prof. dr hab. med. Lidia Gil oraz dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus. Zgodnie z opinią prof. Lidii Gil we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: chemioterapię (schemat FLAM) (20%), blinatumomab (30%), inotuzumab (30%) oraz allo-HSCT (20%). Zgodnie z opinią dr hab. Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: chemioterapię standardową (30%), przeciwciała bispecyficzne (50%) oraz transplantację szpiku (20%). W przypadku objęcia refundacją Tecartus zmniejszy się odsetek pacjentów stosujących chemioterapię standardową oraz przeciwciała bispecyficzne.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) (BEX) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL).

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranymi komparatorami. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną BEX z obranymi komparatorami, zdecydowano zatem o przeprowadzeniu oddzielnego wyszukiwania dla komparatorów celem przeprowadzenia porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości przedstawienia prostego zestawienia danych we wnioskowanej populacji pacjentów. W przypadku braku dowodów dla populacji docelowej do analizy kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli pacjenci w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL</i>	<i>ALL wywodząca się z prekursorów limfocytów T</i>	-
Interwencja	breksukabtagen autoleucel (BEX) stosowany zgodnie z zapisami ChPL	-	-
Komparator*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inotuzumab ozogamycyny (INO) (Ph + / -);</li> <li>• blinatumomab (BLINA) (Ph -);</li> <li>• inhibitor kinaz tyrozynowych: ponatynib (PONA) (Ph+)</li> <li>• chemioterapia standardowa (ST, standard therapy) (Ph + / -)</li> <li>• brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej.</li> </ul>	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>przeżycie całkowite,</i></li> <li>• <i>przeżycie wolne od nawrotu choroby,</i></li> <li>• <i>remisja choroby,</i></li> <li>• <i>odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej,</i></li> <li>• <i>bezpieczeństwo terapii,</i></li> <li>• <i>jakość życia</i></li> </ul>	<i>Parametry farmakokinetyczne</i>	-
Typ badań**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej,</i></li> <li>• <i>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</i></li> <li>• <i>przeglądy systematyczne.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>opisy pojedynczych przypadków,</i></li> <li>• <i>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</i></li> </ul>	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</i></li> <li>• <i>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.</i></li> </ul>	-	-

\* Ph+ i Ph- oznaczają odpowiednio populację pacjentów z obecnością lub z brakiem chromosomu Philadelphia; Ph+/- oznacza populację pacjentów niezależnie od braku lub obecności chromosomu Philadelphia.

\*\* w przypadku wyszukiwania dla komparatorów wykluczano również badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej oraz badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), w przypadku wyszukiwania badań dla ponatynibu dopuszczono włączenie badań bez grupy kontrolnej

B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (ang. precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia); BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; INO – inotuzumab ozogamycyny; PONA – ponatynib; ST – terapia standardowa obejmująca chemioterapię

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), rejestrów badań klinicznych, stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz problematyką ALL (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA), stron internetowych z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (BREX: Gilead Sciences, Inc., Kite Pharma EU B.V., PONA: Takeda Pharmaceutical Company Ltd, BLINA: Amgen Inc., INO: Pfizer Inc.) i stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE, CADTH). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.10.2023 r.

W celu odnalezienia badań dla komparatorów posłużono się wyszukiwaniem przeprowadzonym pierwotnie w ramach analizy klinicznej załączonej do wniosku o finansowanie leku lclusig (ponatynib) (15 lipca 2015 r.) oraz w ramach analizy klinicznej załączonej do wniosku o finansowanie leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) (22 października 2018 r.). W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy oba wymienione powyżej przeszukania zaktualizowano – jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.10.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 20.05.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jednoramienne badanie kliniczne ZUMA-3 oceniające BREX stosowany wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia,
- badanie randomizowane INO-VATE oceniające INO i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia (22 publikacje),
- badanie z randomizacją TOWER oceniające BLINA i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem obecności chromosomu Philadelphia,
- badanie bez grupy kontrolnej PACE obejmujące ocenę stosowania ponatynibu wśród pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia.
- [redacted] wyniki porównania pośredniego BREX z poszczególnymi komparatorami (z BLINA, z INO oraz z chemioterapią standardową) przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą MAIC na podstawie wyników badania ZUMA-3 (BREX) oraz z badań randomizowanych TOWER (BLINA vs ST) oraz INO-VATE (INO vs ST),
- porównanie pośrednie z badania SCHOLAR-3 porównującego BREX względem standardu postępowania (SoC), obejmującego przekrój terapii stosowanych w ALL (BLINA, INO oraz chemioterapię standardową).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa Tecartus w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączono badania dostępne w formie abstraktów konferencyjnych: ROCCA, CIBMTR i GRAALL/DESCAR-T.



#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania ZUMA-3. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do AKL wnioskodawcy znajduje się w aneksie B.1 analizy klinicznej wnioskodawcy.

**Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania ZUMA-3 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Breksukabtagen autoleucel</b>			
<b>ZUMA-3</b> <u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Shah 2021a Shah 2021b Shah 2022a Shah 2023d <u>Abstrakty konferencyjne:</u> Shah 2019 Shah 2021d Shah 2021e Shah 2022b Shah 2022c Shah 2022d Shah 2023a Shah 2023b Shah 2023c Hadjivassileva 2023 Wierda 2019 Topp 2021 <u>Raporty:</u> NCT02614066 EUCTR 2015-005009-35 FDA 2021 EMA 2022	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy I i II, <b>Hipoteza:</b> nd <b>Okres obserwacji<sup>^</sup>:</b> <u>Faza I:</u> 39,9 mies. (cut-off: 9 września 2020 r.) <u>Faza II:</u> 38,8 mies. dla populacji mITT (cut-off: 23 lipca 2021 r.) <u>Faza I + II:</u> 41,6 mies. dla populacji mITT (cut-off: 23 lipca 2022 r.) <b>Interwencja:</b> • breksukabtagen autoleucel (BREX) 1 x 10 <sup>6</sup> limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała po zastosowaniu chemioterapii kondycjonującej (fludarabina w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w ciągu 30 minut raz na dobę w dniach 4., 3. i 2. przed infuzją BREX oraz cyklofosfamid w dawce 900 mg/m <sup>2</sup> podawany dożylnie w ciągu 60 minut w 2. dniu przed infuzją BREX). W przypadku pacjentów o wadze ≥100 kg dawka BREX wynosiła 1 x 10 <sup>8</sup> limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała. <b>Dodatkowe leczenie:</b> <u>Kointerwencja:</u> Leczenie zespołu uwalniania cytokin lub zdarzeń neurologicznych w populacji mITT z fazy II ZUMA-3: tocilizumab (80%); sterydy (75%), leki wazopresyjne (40%).	<b>Wybrane kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Wiek ≥18 lat.</i></li> <li>• <i>Rozpoznana oporna lub nawrotowa B-ALL zdefiniowana jako choroba pierwotnie oporna na leczenie, pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤12 miesięcy, choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po ≥2 liniach terapii, choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allo-SCT (pod warunkiem, że przeszczepienie miało miejsce ≥100 dni przed włączeniem do badania oraz, że pacjent nie przyjmował żadnych leków immunosupresyjnych przez ≤4 tygodnie przed włączeniem do badania), w przypadku B-ALL z obecnym chromosomem Ph brak tolerancji terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych albo choroba oporna lub nawrotowa pomimo stosowania dwóch różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych.</i></li> <li>• <i>Stan sprawności według ECOG 0–1.</i></li> <li>• <i>wyniki badania krwi: bezwzględna liczba neutrocytów ≥500/μl, liczba płytek krwi ≥50 000/μl, chyba że cytopenia jest spowodowana białaczką i jest potencjalnie odwracalna po leczeniu białaczki; bezwzględna liczba limfocytów ≥100/μl.</i></li> <li>• <i>Prawidłowa czynność nerek, wątroby, płuc i serca zdefiniowana jako klirens kreatyniny (wzór Cockcrofta Gaulta) ≥60 cm<sup>3</sup>/min, aminotransferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa ≤2,5 x górna granica normy (GGN), bilirubina całkowita ≤1,5mg/dl, z wyjątkiem osób z zespołem Gilberta, frakcja wyrzutowa serca ≥50%, brak wysięku osierdziowego i brak klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca, wyjściowa saturacja tlenem &gt;92%.</i></li> <li>• <i>U osób wcześniej leczonych BLINA obecna ekspresja CD19 w szpiku kostnym lub krwi obwodowej.</i></li> </ul> <b>Wybrane kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rozpoznanie białaczki/chłoniaka Burkitta zgodnie z klasyfikacją WHO lub limfoidalnego przełomu blastycznego w przewlekłej białaczkę szpikowej.</i></li> <li>• <i>Przebyty nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy rak skóry lub rak in situ, z wyłączeniem przypadków wolnych od choroby od co najmniej 3 lat.</i></li> <li>• <i>Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.</i></li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS – przeżycie całkowite</li> <li>• DOR – czas trwania remisji</li> <li>• MRD – wskaźnik minimalnej choroby resztkowej</li> <li>• ASCTR – wskaźnik allogenicznego przeszczepów komórek macierzystych</li> <li>• CR – ocena remisji choroby (ogólna remisja całkowita, remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną)</li> <li>• RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby</li> <li>• jakość życia*</li> <li>• ocena bezpieczeństwa<sup>***</sup></li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Źródło finansowania:</b> Kite, Gilead Company</p>	<p><u>Terapia pomostowa:</u> Dozwolona była terapia pomostowa, którą otrzymało 51/55 (93%) pacjentów z fazy II ZUMA-3.<sup>^^</sup></p> <p><b>Liczebność populacji – analiza skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT: 71 pacjentów z fazy II badania ZUMA-3 poddanych leukaferizie zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT; ang. intention to treat analysis)</li> <li>mITT: 78 pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX (mITT) w ustalonej docelowej dawce w ramach całego badania ZUMA-3, tj. 23 osób włączonych do badania fazy I oraz 55 osób włączonych do badania fazy II.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji – analiza bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mITT: 55 pacjentów z fazy II badania ZUMA-3, którzy otrzymali infuzję BREX (mITT; ang. modified intention to treat analysis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Współistniejący zespół genetyczny związany z niewydolnością szpiku kostnego.</i></li> <li><i>Przebyty zawał mięśnia sercowego, angioplastyka serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca w ciągu 12 mies. od włączenia do badania. Przebyta objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu 6 mies. od włączenia do badania.</i></li> <li><i>Pierwotny niedobór odporności. Przebyte zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) albo wirusem zapalenia wątroby (WZW) typu B lub C, przy czym w przypadku zakażenia WZW B lub C dopuszczalne jest włączenie do badania przy braku detekcji miana wirusa.</i></li> <li><i>Przebyte leczenie: ratunkowe (w tym chemioterapia, inhibitory kinaz tyrozynowych przy obecnych chromosomie Ph, BLINA) w czasie krótszym niż 1 tydzień lub 5 okresów półtrwania (w zależności co krótsze), inną niż BLINA terapią anti-CD19, terapią anti-CD19, podczas której wystąpiło zdarzenie 4. stopnia CTCAE lub 4. stopnia CRS, alemtuzumabem w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania, kłofarabiną lub kładrybiną w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania, pegaspergazą w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania, infuzją limfocytów dawcy w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania, dowolną terapią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przeciwciałem immunosupresyjnym w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania, inhibitorami punktów kontrolnych w czasie krótszym niż 3 okresy półtrwania, kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.</i></li> <li><i>Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.</i></li> <li><i>Choroba autoimmunologiczna wymagająca ogólnoustrojowej immunosupresji w ciągu ostatnich 2 lat.</i></li> </ul> <p><u>Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres):</u> mITT faza II: 40 (19–84)** mITT faza I i II: 43 (18–84)</p> <p><u>Pacjenci w wieku ≥26 r.ż. (%)***:</u> mITT faza II: 42 (78%) mITT faza I i II: 63 (81%)</p>	

\* kwestionariusz EQ-5D-5L oraz VAS

\*\* Zgodnie z EMA 2022 oraz NICE 2023 zakres wieku pacjentów wynosił 19–84 lat, natomiast zgodnie z publikacją główną Shah 2021a zakres ten wynosił 28–52 lata, przyjęto wartość przedstawioną w dokumencie EMA 2022 i NICE 2023.

\*\*\* Dane pochodzą z analizy w podgrupach w ramach publikacji Shah 2022a

<sup>^</sup> badanie ZUMA-3 jest w toku – podano najdłuższe okresy obserwacji, dla których dostępne są wyniki

<sup>^^</sup> Terapie dozwolone: winkrystyna (liposomalna lub nieliposomalna) + deksametazon +/- doksorubicyna; merkaptopuryna; hydroksymocznik, deksametazon + winkrystyna + metotreksat + 6-merkaptopuryna; fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów +/- idarubicyna; cyklofosfamid + deksametazon + winkrystyna; metotreksat + cytarabina.

<sup>^^^</sup> kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03

ASCTR – wskaźnik allogenicznego przeszczepów komórek macierzystych (ang. Allogeneic Stem Cell Transplant Rate); CR – ocena remisji choroby (ogólna remisja całkowita, remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną); CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie; DOR – czas trwania remisji; MRD – wskaźnik minimalnej choroby resztkowej (ang. Minimum Residual Disease Negative Remission Rate); OS – przeżycie całkowite; RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby

## **Skrótowa charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego (INO-VATE, TOWER i PACE)**

### INO-VATE

Badanie INO-VATE stanowiło randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo inotuzumabu ozogamycyny (INO) z standardowym leczeniem chemioterapeutycznym (ST). W badaniu wzięło udział 326 pacjentów z B-ALL (164 osób w ramieniu INO i 162 pacjentów w ramieniu ST). Do badania włączano pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, u których planowano wdrożenie pierwszej lub drugiej terapii ratunkowej. W badaniu INO-VATE 13% pacjentów stosujących inotuzumab i 17% pacjentów stosujących chemioterapię standardową, miało obecność chromosomu Ph+. Mediana wieku pacjentów wyniosła 47-48 lat (mediana zbliżona dla obu ramion badania). Ok. 20% pacjentów przeżyło allo-SCT przed rekrutacją do badania, a ok. 63%-68% pacjentów oczekiwało na rozpoczęcie pierwszej terapii ratunkowej. W ramieniu interwencji pacjenci otrzymywali INO w dożylnym wlewie w dawce 1,8 mg/m<sup>2</sup> p. c. na cykl w schemacie 0,8 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu, 0,5 mg/m<sup>2</sup> w 8. i 15. dniu cyklu. Pierwszy cykl leczenia trwał 21 dni, a kolejne 28 dni. Pacjenci otrzymywali maksymalnie do 6 cykli leczenia. W ramieniu kontrolnym pacjenci przyjmowali jeden ze schematów chemioterapii standardowej: FLAG, cytarabina + mitoksantron lub HIDAC. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania INO-VATE była odpowiedź na leczenie (CR i CRi) oraz przeżycie całkowite. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: czas trwania remisji, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek pacjentów poddanych SCT, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą bez MRD, jakość życia i bezpieczeństwo terapii.

### TOWER

Badanie TOWER stanowiło otwartą, randomizowaną próbę III fazy, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu (BLINA) i chemioterapii standardowej (ST). W badaniu TOWER wzięło udział 405 pacjentów. Włączano pacjentów wyłącznie bez obecności ekspresji chromosomu Ph. Mediana wieku pacjentów wyniosła 37 lat. Pacjenci przebyli do 5 linii poprzedniego leczenia, a ok. 30% pacjentów przeżyła allo-SCT przed rekrutacją do badania. W każdym cyklu pacjenci otrzymywali BLINA w dożylnym wlewie w dawce 9 µg/dzień w 1. tyg. cyklu, a następnie w dawce 28 µg/dzień przez kolejne 3 tyg. po czym następował 2-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, albo 8-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej. W ramieniu kontrolnym pacjenci przyjmowali jeden ze schematów chemioterapii standardowej: FLAG ± antracykliny, HIDAC, chemioterapia oparta o metotreksat lub klofarabinę. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu TOWER było przeżycie całkowite. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: odpowiedź na leczenie (CR, CRi, CRh), jakość życia, odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. minimal residual disease), przeżycie wolne od zdarzeń, czas trwania odpowiedzi, odsetek przeprowadzonych allo-SCT, jakość życia i bezpieczeństwo terapii.

### PACE

Badanie PACE stanowiło prospektywną, jednoramienną próbę II fazy. Do badania włączano pacjentów z opornością lub brakiem tolerancji na inhibitory kinazy tyrozynowej (dazatynib lub nilotynib) albo z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej. Do badania PACE kwalifikowano wyłącznie chorych z obecnością chromosomu Ph+. Populację w badaniu stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (N = 417), a także pacjenci z B-ALL (N = 32). Mediana wieku 32 pacjentów z B-ALL wyniosła 62 lata. Pacjenci z badania PACE przebyli do 3 poprzednich linii terapii. Najczęściej stosowano imatynib (84%), dazatynib (94%), nilotynib (41%) i cytarabinę (44%). Przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku przeprowadzono u 28% pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali PONA w dawce początkowej 45 mg dziennie, z możliwością redukcji dawki lub czasowego przerwania terapii w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po ustąpieniu dolegliwości związanych z działaniami niepożądanymi możliwe było ponowne zwiększenie dawki lub wznowienie terapii. Leczenie trwało do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania PACE była odpowiedź hematologiczna większa (MaHR, ang. major hematologic response). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: odpowiedź cytogenetyczna (większą – MCyR, ang. major cytogenetic response, całkowita – CCyR, ang. complete cytogenetic response, częściowa – PCyR, ang. partial cytogenetic response), czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, przeżycie wolne od choroby i bezpieczeństwo terapii.

## **Ocena heterogeniczności porównania pośredniego**

Badania ZUMA-3 oraz PACE stanowiły jednoramienne, otwarte próby I/II fazy (ZUMA-3) oraz II fazy (PACE), natomiast INO-VATE i TOWER były randomizowanymi badaniami III fazy, prowadzonymi bez zaślepienia.

Badania różniły się liczbą pacjentów oraz ich charakterystyką wejściową. Najmniej pacjentów uczestniczyło w badaniu ZUMA-3 (71 pacjentów) oraz PACE (32 pacjentów z B-ALL), najwięcej w badaniu TOWER (271 pacjentów w kohorcie leczonej blinatumomabem).



Do wszystkich badań włączano pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL, jednakże do badania PACE kwalifikowano wyłącznie chorych z obecnością chromosomu Ph+, w badaniu ZUMA-3 obecność chromosomu Ph+ odnotowano u 27%, w badaniu INO-VATE 13% pacjentów stosujących inotuzumab miało obecność chromosomu Ph+ i 17% pacjentów stosujących chemioterapię standardową. Do badania TOWER włączano pacjentów wyłącznie bez obecności ekspresji chromosomu Ph.

W badaniu ZUMA-3 większość (77%) pacjentów przebyła do 3 wcześniejszych linii leczenia, a pozostali byli leczeni w ramach linii 4. lub kolejnych. W badaniu INO-VATE u pacjentów zastosowano 2 poprzednie linie leczenia, w badaniu TOWER pacjenci przebyli do 5 linii uprzedniego leczenia. Natomiast pacjenci z badania PACE przebyli do 3 poprzednich linii terapii.

Chemioterapia standardowa stanowiła leczenie w grupach kontrolnych RCT TOWER i INO-VATE.

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań została przedstawiona w rozdz. 4.6 AKL wnioskodawcy.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych w badaniach ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE.

**Tabela 15 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniach: ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE (Źródło: AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Definicja			
	ZUMA-3	INO-VATE	TOWER	PACE
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	czas od infuzji BREX do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny		czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	zarówno w chorobie szpikowej jak i pozaszpikowej (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007), zgodnie z decyzją komisji centralnej	ocena badacza oraz zgodnie z decyzją niezależnej komisji	ocena zarówno w chorobie szpikowej jak i pozaszpikowej (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007)	czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do progresji lub wystąpienia zgonu
<b>Przeżycie wolne od zdarzenia / progresji</b>	czas od infuzji BREX do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu (po uzyskaniu CR/CRi)	czas od randomizacji do pojawienia się pierwszych dowodów progresji choroby (obiektywnej progresji, nawrotu choroby po uzyskaniu CR/CRi, przerwania leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia), rozpoczęcia nowego leczenia lub SCT bez uzyskania CR/CRi, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od randomizacji do pojawienia się nawrotu lub zgonu (po uzyskaniu CR/CRh/CRi)	czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do progresji lub wystąpienia zgonu, czas od uzyskania odpowiedzi do progresji choroby
<b>Czas trwania remisji (DOR)</b>	Czas od uzyskania remisji (CR lub CRi) do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu	Czas od stwierdzenia remisji (CR lub CRi) do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nawrotu, przerwania leczenia z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu	czas do nawrotu lub zgonu po uzyskanej remisji choroby (CR, CRh lub CRi)	Odpowiedź cytogenetyczna (CCyR lub PCyR z MCyR) – zgodnie z kryteriami Kantarjian 2006, Talpaz 2006 i NCCN 2012, odpowiedź hematologiczna (MaHR) – zgodnie z kryteriami Talpaz 2006, O'Brien 2003 i Kantarjian 2010

**Tabela 16 Definicja oceny jakości życia kwestionariusza EQ-5D w badaniu ZUMA-3**

Kwestionariusz	Definicja
<b>EQ-5D: kwestionariusz dotyczący stanu zdrowia oraz skala analogowa oceny dolegliwości (VAS)</b>	Narzędzie służące do oceny jakości życia chorych. Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę, codzienna aktywność, ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie. Stan zdrowia w skali VAS: wartość 100 oznacza najlepszy wyobraźalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Minimalną różnicę istotną klinicznie wskaźnika użyteczności EQ-5D zdefiniowano jako wzrost wskaźnika użyteczności EQ-5D o $\geq 0,1$ w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę badań nierandomizowanych wykorzystanych w porównaniu pośrednim (ZUMA-3 i PACE) przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie ZUMA-3, jak i PACE oceniono na 7/8 pkt. w skali NICE – przyczyną obniżenia punktacji był brak konsekwentnego sposobu rekrutacji w badaniach.

Badania z randomizacją wykorzystane w porównaniu pośrednim (INO-VATE i TOWER) oceniono zgodnie z narzędziem Cochrane Collaboration (wersja 6.3). Zgodnie z oceną wnioskodawcy badania te charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Jest to zgodne z oceną analityków Agencji.

**Tabela 17 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach: INO-VATE i TOWER wg Cochrane v. 6.3 RoB 2.0**

Domena	Ocena ryzyka	
	INO-VATE	TOWER
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie	Niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy):

- *Badanie ZUMA-3 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, tj. wśród pacjentów w wieku co najmniej 18 lat. Pacjenci z populacji docelowej (≥26 lat) stanowili około 80% chorych z badania. Niemniej dostępne są wyniki dla najważniejszych punktów końcowych, w tym dla przeżycia całkowitego pacjentów oraz wyniki porównań pośrednich MAIC obejmujące subpopulację pacjentów z badania ZUMA-3 będących w wieku 26 lat i więcej, co umożliwia ocenę i wnioskowanie w populacji docelowej niniejszego raportu HTA.*
- *Część pacjentów (19%) z grupy kontrolnej z badania TOWER leczona chemioterapią otrzymywała schematy z kłofarabiną nieobjętą refundacją w Polsce u dorosłych z B-ALL, tym niemniej u pozostałych 81% stosowano terapie stanowiące aktualną praktykę kliniczną. Ponadto w drugim badaniu (INO-VATE) w ramach ST stosowano schematy, których większość jest dostępna w ramach refundacji.*
- *Brak porównań bezpośrednich BREX z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ze wszystkimi tego konsekwencjami. Badanie ZUMA-3 dla BREX to badanie bez grupy kontrolnej, jednak w przypadku terapii CAR-T właśnie taka była najczęstsza metodyka badań rejestracyjnych (np. ZUMA-1, JULIET). Nie stanowiło to przeszkody w przeprowadzeniu procesów HTA oraz oceny wniosków refundacyjnych w Polsce.*

**Komentarz analityków Agencji:** w ramach analizy klinicznej przedstawiono proste zestawienie wyników bez dopasowania (ang. naive comparison) oraz analizę MAIC. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego BREX względem chemioterapii standardowej pochodzące z publikacji Shah 2022. Wnioskodawca odnotował heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanej interwencji BREX – ZUMA-3 i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Ponadto należy podkreślić ograniczenia samego badania ZUMA-3: małą wielkość próby, niejednorodną populację pod względem charakterystyki. Na ograniczenia badania ZUMA-3 oraz przeprowadzonego na jego podstawie porównania MAIC oraz prostego zestawienia wyników zwróciły również uwagę zagraniczne organizacje HTA: NICE (Wielka Brytania), CADTH (Kanada), HAS (Francja) oraz SMC (Szkocja). Ze względu na powyższe wyniki analizy klinicznej należy interpretować z ostrożnością.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- Porównania z komparatorami oparto o wyniki wiarygodnych badań klinicznych stanowiących podstawę rejestracji tych substancji w UE. Dla większości komparatorów stanowiących obecną praktykę leczenia B-ALL w Polsce (BLINA, INO, chemioterapia) przedstawiono wyniki porównań z dostosowaniem cech wyjściowych populacji (MAIC), w tym dla punktu końcowego dotyczącego przeżycia całkowitego pacjentów oraz punktu końcowego dotyczącego wystąpienia nawrotu choroby. W ramach uzupełnienia ww. wyników przeprowadzono porównanie o charakterze jakościowym dotyczące remisji choroby, bezpieczeństwa terapii oraz ich wpływu na jakość życia pacjentów. W analizie klinicznej przedstawiono także wyniki porównania BREX z przekrojem terapii stosowanych w B-ALL (SCHOLAR-3), które potwierdziły wyniki pochodzące z porównania MAIC.

**Komentarz analityków Agencji:** w ramach porównania MAIC uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe dot. oceny skuteczności (OS i RFS). Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia wiążące się z przeprowadzonym porównaniem pośrednim metodą MAIC, m.in. różnice w definicji punktów końcowych i małą liczebność populacji w badaniu ZUMA-3. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań dotyczącą m.in. charakterystyki populacji i oceny punktów końcowych nie przeprowadzono porównania MAIC w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz analizy bezpieczeństwa.

- Z kolei porównanie z PONA, terapią możliwą do stosowania wyłącznie wśród pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (około 25% pacjentów z B-ALL ma Ph+) miało charakter jakościowy. Wyniki analizy homogeniczności wskazały na pewne rozbieżności pomiędzy badaniem ZUMA-3 dla interwencji i badaniem PACE dla PONA w odniesieniu do rozkładu wieku pacjentów, ich stanu sprawności oraz liczby wcześniejszych linii leczenia. Ponadto w badaniu ZUMA 3 ok. 27% pacjentów było Ph+, natomiast w badaniu PACE wszyscy pacjenci mieli status Ph+. W ramach oceny w NICE wskazano na fakt, że dostosowanie w ramach porównania BREX vs PONA byłoby mało efektywne i o niskiej wiarygodności. Najodpowiedniejsza metodyka dla tego porównania to porównanie jakościowe i ten sposób porównania BREX z PONA został zaakceptowany w procesie oceny NICE dla leku Tecartus w B-ALL. Eksperti biorący udział w procesie oceny NICE uznali, że spodziewają się, że terapia ta działa niezależnie od statusu Ph. Trzeba też zwrócić uwagę, że w populacji Ph+ obok PONA komparatorami są także terapie, które mogą być stosowane niezależnie od obecności lub braku obecności chromosomu Ph tj. INO i chemioterapia (...).

**Komentarz analityków Agencji:** należy podkreślić również, iż wyniki dla PONA (badanie PACE) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) były dostępne dla populacji ITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania) w wieku  $\geq 18$  lat, czyli dla populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z B-ALL  $\geq 26$  lat).

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Informacje dotyczące utraty pacjentów z badania ZUMA-3 są niespójne między materiałami źródłowymi (tj.: między raportem EMA z 2022 r., a publikacją główną Shah 2021). W publikacji głównej do badania ZUMA-3 Shah 2021 nie wskazano informacji o utracie pacjentów z badania, natomiast w raporcie EMA 2022 wskazano, że 4% osób zakończyło udział w badaniu na podstawie decyzji badacza. Jako ograniczenie można wskazać również fakt, iż ośrodki niejednolicie raportowały niepowodzenie wytworzenia BREX (Shah 2021).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC na podstawie wyników badania ZUMA-3 (BREX) oraz badań randomizowanych TOWER (BLINA vs ST) oraz INO VATE (INO vs ST), proste zestawienie wyników oraz wyniki porównania pośredniego z publikacji SCHOLAR-3.

[Redacted]

W ramach pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, jak i komparatorów przedstawiono proste zestawienie wyników.

- przeżycie całkowite (OS) – porównanie BREX vs PONA;
- przeżycie wolne od nawrotu / zdarzeń (RFS) – porównanie BREX vs PONA;
- remisja choroby – porównanie BREX vs BLINA, ST;
- minimalna choroba resztkowa – porównanie BREX vs INO, BLINA, ST;
- jakość życia (QoL) – porównanie BREX vs INO, ST;
- bezpieczeństwo terapii – porównanie BREX vs INO, BLINA, ST, PONA.

Wyniki porównania pośredniego BREX z historyczną grupą kontrolną z badania SCHOLAR-3 przyjmującą chemioterapię standardową zaprezentowano w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS);
- przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS);
- oceny remisji choroby (CR).

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted] (populacja mITT tj.: **wszyscy pacjenci, którzy otrzymali infuzję BREX**)

##### Przeżycie całkowite (OS)



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								


[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Zestawienie wyników – BREX (ZUMA-3) vs PONA (PACE)**

**Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od nawrotu choroby lub progresji choroby**

Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu (w badaniu PACE oceniano przeżycie wolne od progresji choroby) w wyróżnionych podgrupach na podstawie wieku pacjentów (≥18 lat lub ≥26 lat).

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 23,1 mies. (faza II) (brak danych dotyczących okresu obserwacji). Natomiast po okresie obserwacji o medianie równej 6 mies. mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów przyjmujących ponatynib (w badaniu PACE) (populacja ITT) wyniosła 8 mies. Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów ≥26 lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 26,0 mies.

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 7,0 mies. (faza II, dane z raportu EMA). W badaniu PACE, po okresie obs. o medianie równej 6. mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów stosujących PONA wyniosła 3 mies.

Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów ≥26 lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 11,6 mies.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla podgrup w zależności od wieku pacjentów.

**Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności: zestawienie wyników BREX vs PONA na podstawie badań ZUMA-3 i PACE – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od nawrotu choroby lub progresji choroby**

Punkt końcowy	Terapia (badanie)	N	Populacja	Wiek pacjentów	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]
		63	mITT faza I + II	≥26 lat	41,6 mies.	26,0 mies. [15,9; 60,4]

Punkt końcowy	Terapia (badanie)	N	Populacja	Wiek pacjentów	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)	BREX (ZUMA-3)	78	mITT faza I + II	≥18 lat	41,6 mies.	25,6 mies. [16,2; 47,0]
		43	mITT faza II	≥26 lat	38,8 mies.	34,1 mies. [15,9; NE]
		55	mITT faza II	≥18 lat	38,8 mies.	26,0 mies. [16,2; NE]
		71	ITT faza II	≥18 lat	bd*	23,1 mies. [10,4; NE]
	PONA (PACE)	32	ITT	≥18 lat	6 mies.	8 mies. [bd, bd]
Przeżycie wolne od nawrotu / progresji	BREX (ZUMA-3)	bd	mITT faza I + II	≥26 lat	41,6 mies.	11,6 mies. [5,6; 22,1]
		bd	mITT faza II		38,8 mies.	10,3 mies. [2,3; 22,1]
		78	mITT faza I + II	≥18 lat	41,6 mies.	11,7 mies. [6,1; 20,5]
		55	mITT faza II	≥18 lat	38,8 mies.	11,7 mies. [2,8; 20,5]
		71	ITT faza II <sup>^</sup>	≥18 lat	bd	7,0 mies. [0,0; 13,2]
	ITT faza II <sup>**</sup>		bd		3,7 mies. [0,0; 12,9]	
	PONA (PACE)	32	ITT	≥18 lat	6 mies.	3,0 mies. [bd, bd]

bd – brak danych; BREX – breksukabtagen autoleucel; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); PONA – ponatynib, NE – niemożliwe do oceny (ang. not estimable)

\* Cut-off: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

\*\* Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a, a w dokumencie nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych

<sup>^</sup> Dane pochodzą z raportu EMA 2022. Cut-off: 09.09.2020 r.

### Zestawienie wyników – BREX (ZUMA-3) vs BLINA, ST (TOWER)

Po okresach obserwacji o medianach równych 41,6 mies. i 38,8 mies. remisję choroby w badaniu ZUMA-3 (populacja mITT) uzyskało kolejno 73% i 71% pacjentów. W badaniu TOWER (populacja ITT) po okresie obserwacji o medianie równej 11,7 mies. remisję osiągnęło 44% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 25% pacjentów przyjmujących ST.

Wśród leczonych BREX mediana czasu trwania remisji wyniosła od 12,8 mies. dla fazy II badania oraz 20 mies. dla populacji obejmującej obie fazy badania, natomiast dla leczonych BLINA lub ST mediany czasu trwania remisji wyniosły 7,3 mies. i 4,6 mies. (dane nieprzedstawione w tabeli).

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.



**Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności, odpowiedź na leczenie, źródło: AKL wnioskodawcy, zestawienie wyników BREX vs BLINA, ST**

Punkt końcowy	BREX		BLINA	ST
	ZUMA-3** (N=78)	ZUMA-3** (N=55)	TOWER*# (N=271)	TOWER**# (N=134)
Mediana okresu obserwacji	41,6 mies.	38,8 mies.	11,7 mies.	11,8 mies.
Ogólna remisja całkowita	57 (73%)	39 (71%)	119 (44%)	33 (25%)
Całkowita remisja (CR)	47 (60%)	31 (56%)	91 (34%)	21 (16%)
Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI)	10 (13%)	8 (15%)	4 (2%)	6 (5%)
Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	0 (0%)	0 (0%)	24 (9%)	6 (5%)
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	6 (8%)	4 (7%)	9 (3%)	4 (3%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	no	No	6 (2%)	9 (7%)
Brak odpowiedzi na leczenie	12 (15%)	9 (16%)	41 (15%)	15 (11%)
Progresja choroby (PD)	bd	bd	25 (9%)	8 (6%)
Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	3 (4%)	3 (5%)	68 (25%)	65 (49%)

\* Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) obliczone na podstawie sumy innych rodzajów uzyskanej remisji

\*\* W ramach badania TOWER przeprowadzana była ocena uzyskania remisji w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

^ faza I+II badania

^^ faza II badania

# populacja ITT w której oceniano skuteczność terapii

BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; ST – chemioterapia standardowa; bd – brak danych, no – nie oceniano

Przez znaczne różnice w zastosowanych kryteriach oceny remisji choroby wnioskodawca odstąpił od przedstawienia zestawienia wyników BREX z INO i PONA. W AKL wnioskodawcy poglądowo przedstawiono wyniki odnoszące się do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniach INO-VATE i PACE. W badaniu INO-VATE remisję choroby uzyskało 73% pacjentów leczonych INO i 30% osób leczonych ST. Czas trwania odpowiedzi trwał odpowiednio 4,6 mies. oraz 3,1 mies. W badaniu PACE wśród leczonych PONA odpowiedź hematologiczną (MaHR) uzyskało 41% chorych, a cytogenetyczną (MCyR) 47% pacjentów, a mediana czasu trwania tych odpowiedzi wyniosła (ok. 3-4 mies.).

### Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD) – zestawienie wyników BREX (ZUMA-3) vs INO, BLINA, ST (INO-VATE, TOWER)

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,4 mies. spośród chorych, u których uzyskano ogólną remisję całkowitą (CR +CRI), negatywizację minimalnej choroby resztkowej (MRD) osiągnęło 97% pacjentów leczonych BREX (populacja mITT, faza II badania). W przypadku komparatorów negatywizację MRD uzyskano u: 78% pacjentów stosujących INO (populacja ITT), 62% pacjentów stosujących BLINA (populacja ITT) i 49% pacjentów stosujących ST (w badaniu TOWER) i 32% (z CR w badaniu INO-VATE) (populacja ITT).

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności, ocena MRD, zestawienie wyników BREX vs INO, BLINA, ST**

Punkt końcowy	BREX	INO	BLINA	ST	
	ZUMA-3** (n/N (%))	INO-VATE (n/N (%))	TOWER (n/N (%))	TOWER (n/N (%))	INO-VATE (n/N (%))
Mediana okresu obserwacji	16,4 mies.	bd***	11,7 mies.	11,8 mies.	bd
Ogólna negatywna MRD*	42/55 (76%)	no	81/271 (30%)	19/134 (14%)	9/32 (28%)
Negatywna MRD wśród osób z OCR	38/39 (97%)	69/88 (78%)	74/119 (62%)	16/33 (49%)	no



Punkt końcowy	BREX	INO	BLINA	ST	
	ZUMA-3** (n/N (%))	INO-VATE (n/N (%))	TOWER (n/N (%))	TOWER (n/N (%))	INO-VATE (n/N (%))
Negatywna MRD wśród osób z CR	30/31 (97%)	35/39 (76%)	57/91 (63%)	11/21 (52%)	6/19 (32%)
Negatywna MRD wśród osób z CRi	8/8 (100%)	34/39 (69%)	no	no	3/13 (23%)

\* Ogólna negatywna MRD dla mediany okresu obserwacji 29,7 mies. pacjentów z badania ZUMA-3 – 62/78 (80%)

\*\* populacja mITT – faza II

\*\*\* data odcięcia danych. 2 października 2014 r.

BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; CR – całkowita remisja (ang. complete remission); CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. complete remission with incomplete hematological recovery); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease); no – nie oceniano; OCR – ogólna remisja całkowita (ang. overall complete remission)

Porównanie BREX z PONA w zakresie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej nie było możliwe, gdyż w badaniu PACE nie przeprowadzono oceny tego punktu końcowego.

### Jakość życia – zestawienie wyników BREX (ZUMA-3) vs INO, ST (INO-VATE)

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L z zastosowaniem wartości liczbowych opisujących stan zdrowia pacjenta (ang. *index score*) oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*). Pomiar przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, a następnie w 28. dniu oraz w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia.

Jakość życia wśród pacjentów leczonych INO i ST w badaniu INO-VATE mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Jedyny dostępny wynik dot. oceny jakości życia w badaniu INO-VATE (dla INO i ST) odnosił się do pomiaru w 2. mies. terapii.

Poprawę jakości życia odnotowano u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3, jak i u pacjentów stosujących INO w badaniu INO-VATE. Natomiast u pacjentów stosujących ST w badaniu INO-VATE nie wykazano zmiany w średniej ocenie jakości życia względem wartości wyjściowej w 2. mies. terapii.

Szczegółowe wyniki dot. oceny jakości życia prezentują poniższe tabele.

**Tabela 23 Ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS – zestawienie wyników badań ZUMA-3 (BREX) i INO-VATE (INO, ST)**

Okres pomiaru	BREX		INO		ST	
	ZUMA-3		INO-VATE		INO-VATE	
	Osoby, które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby, które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]	Osoby, które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	68,2 (21,8)	bd	59,79 (2,12)	bd	62,27 (2,03)
28. dzień	42/55 (76%)	74,7 (17,9)	bd	bd	bd	bd
2 miesiąc	bd	bd	bd	67,1 [64,0; 70,2]	bd	62,5 [57,6; 67,4]*
3. miesiąc	26/55 (47%)	79,7 (12,2)	bd	bd	bd	bd
6. miesiąc	25/55 (46%)	81,0 (17,6)	bd	bd	bd	bd
9. miesiąc	10/55 (18%)	81,7 (23,1)	bd	bd	bd	bd
12. miesiąc	14/55 (26%)	86,9 (10,0)	bd	bd	bd	bd

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2017. Wynik podano dla 9. tygodnia (w celu ujednoczenia przedstawiono w zaokrągleniu do 2. miesiąca). Wynik podano jako średnia [95% CI]

BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; bd – brak danych

**Tabela 24 Ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-Index score – zestawienie wyników badań ZUMA-3 (BREX) i INO-VATE (INO, ST)**

Okres pomiaru	BREX		INO		ST	
	ZUMA-3		INO-VATE		INO-VATE	
	Osoby, które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby, które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]	Osoby, które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
<b>Wartość wyjściowa</b>	51/55 (93%)	0,82 (0,19)	bd	0,77 (0,01)	bd	0,76 (0,02)
<b>2. miesiąc</b>	bd	bd	bd	0,80 [0,77; 0,82]	bd	0,76 [0,73; 0,80]*
<b>12. miesiąc</b>	14/55 (26%)	0,91 (0,13)	bd	bd	bd	bd

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2017. Wynik podano dla 9. tygodnia (w celu ujednoczenia przedstawiono w zaokrągleniu do 2. miesiąca). Wynik podano jako średnia [95% CI]

BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; bd – brak danych

Porównanie BREX z BLINA i PONA odnośnie do jakości życia chorych nie było możliwe.

### Wyniki badania jednoramiennego ZUMA-3

Klinicznie istotną poprawę oceny jakości życia pacjentów badania ZUMA-3 uzyskano w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 25 Odsetek pacjentów leczonych BREX, u których doszło do klinicznie istotnej poprawy jakości życia w skali EQ-5D-5L-VAS względem wartości wyjściowej – ZUMA-3**

Okres pomiaru	Osoby, które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Odsetek pacjentów, u których ocena jakości życia była stabilna* lub uległa poprawie** po terapii BREX względem wartości wyjściowej; n/N (%)	Średnia [95% CI]
<b>3. miesiąc</b>	26/55 (47%)	24/26 (92%)	9,6 [2,6; 16,5]
<b>6. miesiąc</b>	25/55 (46%)	20/25 (80%)	9,4 [2,5; 16,3]
<b>12. miesiąc</b>	14/55 (26%)	13/14 (93%)	14,8 [7,0; 22,6]

CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

\* Stabilna ocena jakości życia w skali EQ-5D-VAS została zdefiniowana jako zmiana oceny o <7 punktów.

\*\* Poprawa oceny jakości życia w skali EQ-5D-VAS została zdefiniowana jako zwiększenie oceny o ≥7 punktów.

### Porównanie pośrednie z przekrojem terapii – BREX (ZUMA-3) vs ST (SCHOLAR-3)

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie BREX w porównaniu do terapii standardowej związane było z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem: wydłużenia przeżycia całkowitego, wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby i uzyskania remisji choroby.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 26 Analiza skuteczności, porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3) – BREX vs ST**

Populacja	Badanie*	Interwencja	N / Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi) n/N (%)	Mediana [95% CI] / Całkowita remisja (CR)	HR [95% CI] / OR [95% CI]	p-value
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>						
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))	ZUMA-3	BREX	20	NR [18,2; NE]	<b>0,15 [0,05; 0,45]</b>	<b>0,0001</b>
	SCHOLAR-3	ST	20	5,5 mies. [1,9; 12,1]		
Wcześniejsze leczenie BLINA lub INO (BLINA/INO(+))	ZUMA-3	BREX	29	15,9 mies. [3,2; 26]	0,55 [0,26; 1,13]	bd
	SCHOLAR-3	ST	20	4,8 mies. [2,7; 12,4]		

Populacja	Badanie*	Interwencja	N / Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi) n/N (%)	Mediana [95% CI] / Całkowita remisja (CR)	HR [95% CI] / OR [95% CI]	p-value
Wszyscy pacjenci – niezależnie od wcześniejszego leczenia BLINA/INO (BLINA/INO(+/-))	ZUMA-3	BREX	49	25,4 mies. [15,9; NE]	<b>0,32 [0,18; 0,58]</b>	<b>0,0001</b>
	SCHOLAR-3	ST	40	5,5 mies. [3,3; 9,2]		
	SCHOLAR-3	ST	65	6,0 mies. [4,2; 7,3]		
<b>Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)</b>						
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))	ZUMA-3	BREX	20	20,5 mies. [2,8; NE]	<b>0,18 [0,1; 0,5]</b>	<b>0,0001</b>
	SCHOLAR-3	ST	20	0 mies. [0; 4,6]		
<b>Remisja choroby</b>						
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))	ZUMA-3	BREX	17/20 (85%)	7/20 (35%)	<b>10,5 [2,3; 48,7]</b>	<b>0,0031</b>
	SCHOLAR-3	ST	15/20 (75%)	6/20 (30%)		
Wszyscy pacjenci – niezależnie od wcześniejszego leczenia BLINA/INO (BLINA/INO(+/-))	ZUMA-3	BREX	34/49 (70%)	bd	<b>4,1 [1,8; 9,3]</b>	<b>0,0009</b>
	SCHOLAR-3	ST	14/40 (36%)	bd		

\* mediana okresu obserwacji dla badania ZUMA-3 – 21 mies., dla badania SCHOLAR-3 – 18,6 mies.

bd – brak danych; BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CR – całkowita remisja; CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); INO – inotuzumab ozogamycyny; OCR – ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NE – niemożliwe do oceny (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); ST – chemioterapia standardowa

#### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy bezpieczeństwa z wykorzystaniem metodyki MAIC. Z tego względu w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie danych na podstawie badań: ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE.

Przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u minimum 10% pacjentów z jakiegokolwiek grup analizowanych badań.

#### Zgony

W badaniu ZUMA-3 odnotowano łącznie 20 zgonów (36%) w tym 13 zgonów z powodu progresji (24%) oraz 10 zgonów, które zostały uznane za związane z AE (18%).

W badaniu INO-VATE odnotowano 131 zgonów (79,9%) wśród pacjentów stosujących inotuzumab (INO) oraz 126 (88,1%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W badaniu TOWER odnotowano 164 (60,5%) zgony wśród pacjentów stosujących blinatumomab (BLINA) oraz 87 (64,9%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W trakcie badania PACE (dla ponatynibu) wystąpiło łącznie 56 zgonów (u 12% wszystkich pacjentów włączonych do badania) – brak dokładnych danych w podziale na subpopulacje.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27 Analiza bezpieczeństwa, zgony – zestawienie danych z badań: ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE**

Punkt końcowy		BREX	INO	BLINA	ST		PONA
		ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE* (N=164)	TOWER* (N=267)	INO-VATE* (N=143)	TOWER* (N=134)	PACE* (N=32)
Mediana okresu obserwacji		16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	6 mies.
Zgon	ogółem	20 (36%)	131 (79,9%)	164/271*** (60,5%)	126 (88,1%)	87/134 (64,9%)***	bd**

Punkt końcowy		BREX	INO	BLINA	ST		PONA
		ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE* (N=164)	TOWER* (N=267)	INO-VATE* (N=143)	TOWER* (N=134)	PACE* (N=32)
Mediana okresu obserwacji		16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	6 mies.
Zgon z powodu progresji choroby	ogółem	13 (24%)	80 (48,8%)	bd	100 (69,9%)	bd	bd**
Zgony uznane za związane z AE (adverse-event-related deaths)	ogółem	10 (18%)	23 (14%)	8 (3,0%)	13 (9,1%)	8/109 (7,3%)	bd**

\* informacje dot. zgonów z badań dla komparatorów nie zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy. Dane zaczerpnięte przez analityków Agencji z publikacji: Kantarjian 2019 dla badania INO-VATE, EMA 2018 dla badania TOWER, Cortes 2018 dla badania PACE

\*\* W trakcie badania wystąpiło łącznie 56 zgonów (u 12% wszystkich pacjentów włączonych do badania) – brak dokładnych danych w podziale na subpopulacje

\*\*\* wyniki dot. zgonów z jakiegokolwiek powodu przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów tj.: 271 pacjentów po stronie blinatumomabu i 134 pacjentów po stronie terapii standardowej

BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; PONA – ponatynib; bd – brak danych

### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 95% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 91% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 87% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 97% i 92% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE)  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%), niedokrwistość (49%) oraz zmniejszona liczba płytek we krwi (31%).

Dla populacji leczonej INO w ramach badania INO-VATE najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były neutrofilia (47%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (41%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były gorączka neutropeniczna (21%) oraz niedokrwistość (20%). W populacji leczonej ST najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były: trombocytopenia (28-59%), gorączka neutropeniczna (35-54%), niedokrwistość (35-44%) i neutropenia (27-44%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi AE  $> 3$ . stopnia były neutropenia (22%), niedokrwistość (19%) i trombocytopenia (19%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28 Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane (AE)  $\geq 3$ . stopnia – zestawienie danych z badań: ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE, źródło AKL wnioskodawcy**

Punkt końcowy		BREX	INO	BLINA	ST		PONA
		ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE N=164	TOWER (N=267)	INO-VATE (N=143)	TOWER (N=109)	PACE (N=32)
Mediana okresu obserwacji		16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	5,4 mies.
AE	ogółem*	55 (100%)	163 (99%)	263 (99%)	143 (100%)	108 (99%)	bd
	$\geq 3$ . stopnia	52 (95%)	149 (91%)	231 (87%)	138 (97%)	100 (92%)	bd
Gorączka		20 (36%)	5 (3%)	19 (7%)	8 (6%)	5 (5%)	0 (0%)
Niedociśnienie		16 (29%)	1 (1%)	bd	6 (4%)	bd	bd
Niedokrwistość		27 (49%)	37 (23%)	53 (20%)	63 (44%)	38 (35%)	6 (19%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi		17 (31%)	67 (41%)***	nd	bd	13 (12%)	bd
Trombocytopenia		bd	bd	39 (15%)	85 (59%)	30 (28%)	6 (19%)
Niedotlenienie		11 (20%)	bd	bd	bd	bd	bd
Hipokaliemia		4 (7%)	11 (7%)	bd	13 (9%)	11 (10%)	bd
Hipofosfatemia		11 (20%)	bd	bd	bd	bd	bd
Zmniejszona liczba neutrofilii we krwi		15 (27%)	77 (47%)**	bd	63 (44%)**	11 (10%)	bd

Punkt końcowy	BREX	INO	BLINA	ST		PONA
	ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE N=164	TOWER (N=267)	INO-VATE (N=143)	TOWER (N=109)	PACE (N=32)
Mediana okresu obserwacji	16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	5,4 mies.
Neutropenia	bd		47 (18%)		29 (27%)	7 (22%)
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	13 (23%)	Bd	12 (5%)	bd	6 (6%)	bd
Leukopenia	bd	44 (27%)	bd	53 (37%)	bd	1 (3%)
Limfopenia	bd	27 (17%)	bd	36 (25%)	bd	bd
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7 (13%)	6 (4%)	15 (6%)	7 (5%)	9 (8%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	44 (27%)	57 (21%)	77 (54%)	38 (35%)	bd
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	bd	18 (11%)	bd	7 (5%)	bd	bd
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	19 (12%)	bd	3 (2%)	bd	bd

BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; PONA – ponatynib; bd – brak danych

\* wynik dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,8 mies. (CADTH 2023, źródło: AKL Wnioskodawcy)

\*\* w badaniu INO-VATE zmniejszoną liczbę neutrofilii we krwi raportowano jak neutropenie

\*\*\* w badaniu INO-VATE zmniejszoną liczbą płytek we krwi raportowano jako trombocytopenie

### Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) $\geq 3$ . stopnia

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 89% przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 70% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 54% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 80% i 72% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%) oraz niedotlenienie (20%), natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: neutropenię (36%), trombocytopenię (24%) oraz leukopenię (18%). W populacji leczonej ST najczęstszymi TRAE w badaniu INO-VATE były: gorączka neutropeniczna (46%), trombocytopenia (41%) i neutropenia (38%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi TRAE były: neutropenia (12%) i niedokrwistość (12%). W badaniu TOWER (BLINA, ST) nie raportowano poszczególnych TRAE.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29 Analiza bezpieczeństwa, TRAE  $\geq 3$ . stopnia – zestawienie danych z badań: ZUMA-3, INO-VATE i PACE, źródło AKL wnioskodawcy**

Punkt końcowy	BREX	INO	BLINA	ST		PONA	
	ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE (N=164)	TOWER* (N=267)	INO-VATE (N=143)	TOWER (N=109)	PACE (N=32)	
Mediana okresu obserwacji	16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	6 mies.	
TRAE	Ogółem	51 (93%)	144 (88%)	214 (80%)	130 (91%)	92 (84%)	bd
	$\geq 3$ . Stopnia	49 (89%)	115 (70%)	143 (54%)	114 (80%)	78 (72%)	bd
Gorączka	20 (36%)	3 (2%)	bd	4 (3%)	bd	bd	
Niedociśnienie	16 (29%)	0 (0%)	bd	1 (1%)	bd	bd	
Niedotlenienie	11 (20%)	bd	bd	bd	bd	bd	
Trombocytopenia	bd	40 (24%)	bd	70 (41%)	bd	2 (6%)	
Neutropenia	bd	59 (36%)	bd	54 (38%)	bd	4 (12%)	
Niedokrwistość	bd	20 (12%)	bd	50 (35%)	bd	4 (12%)	
Gorączka neutropeniczna	bd	23 (14%)	bd	65 (46%)	bd	2 (6%)	

Punkt końcowy	BREX	INO	BLINA	ST		PONA
	ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE (N=164)	TOWER* (N=267)	INO-VATE (N=143)	TOWER (N=109)	PACE (N=32)
Mediana okresu obserwacji	16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	6 mies.
Leukopenia	bd	29 (18%)	bd	36 (25%)	bd	1 (3%)
Limfopenia	bd	19 (12%)	bd	24 (17%)	bd	bd
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	17 (10%)	bd	0 (0%)	bd	bd

BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; PONA – ponatynib; bd – brak danych

\* w publikacji źródłowej EMA 2018 nie przedstawiono liczby poszczególnych TRAE

### Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Ciężkie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia (SAE) odnotowano u 73% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 50% pacjentów przyjmujących INO oraz 50% pacjentów przyjmujących ST w badaniu INO-VATE. W badaniu TOWER SAE ogółem odnotowano u 52% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 45% pacjentów przyjmujących ST.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%). W przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: gorączkę neutropeniczną (12%) i chorobę zarostową żył wątrobowych (12%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi SAE  $\geq 3$ . stopnia były: gorączka neutropeniczna (9%) i gorączka (6%). W populacji leczonej ST najczęstszymi SAE  $\geq 3$ . stopnia były: gorączka neutropeniczna (11–19%) i sepsa (6–7%).

Nie odnaleziono danych dotyczących występowania poszczególnych SAE w badaniu PACE, z tego względu nie było możliwe zestawienie wyników w celu porównania BREX i PONA.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30 Analiza bezpieczeństwa, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)  $\geq 3$ . stopnia – zestawienie danych z badań: ZUMA-3, INO-VATE i TOWER, źródło AKL wnioskodawcy**

Punkt końcowy	BREX	INO	BLINA	ST**		
	ZUMA-3 (N=55)	INO-VATE (N=164)	TOWER (N=267)	INO-VATE (N=143)	TOWER (N=109)	
Mediana okresu obserwacji	16,4 mies.	29,6 mies.	11,7 mies.	29,6 mies.	11,8 mies.	
SAE	ogółem**	41 (75%)	85 (52%)	165 (62%)	72 (49,7%)	49 (45%)
	$\geq 3$ . stopnia	40 (73%)	72 (50%)	bd	71 (49,7%)	bd
Niedociśnienie	13 (24%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)*	2 (2%)	
Gorączka	6 (11%)	2 (1%)	16 (6%)	1 (1%)*	1 (1%)	
Niedotlenienie	7 (13%)	bd	1 (<1%)	bd	0 (0%)	
Gorączka neutropeniczna	Bd	19 (12%)	23 (9%)	27 (19%)	12 (11%)	
Choroba zarostowa żył wątrobowych	Bd	19 (12%)	bd	3 (2%)	bd	
Sepsa	Bd	4 (2%)	13 (5%)	10 (7%)	7 (6%)	
Zapalenie płuc	Bd	9 (6%)	10 (4%)	bd	bd	
Wstrząs septyczny	Bd	3 (2%)	8 (3%)	3 (2%)	3 (3%)	

\* wynik dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,8 mies. (CADTH 2023, źródło: AKL Wnioskodawcy)

\*\* Ze względu na ograniczone dane dla SAE występujących w populacji BREX (tylko 3 najczęstsze zdarzenia) uzupełniono wyniki dla ST o dostępne dane z publikacji Kantarjian 2019 w której raportowano SAE występujące również u <2% pacjentów, jeżeli w drugiej populacji (INO lub ST) wystąpiły u  $\geq 2\%$  pacjentów.

BLINA – blinatumomab; BREX – breksukabtagen autoleucel; INO – inotuzumab ozogamycyny; ST – chemioterapia standardowa; bd – brak danych



### Zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne – badanie ZUMA-3

W ramach fazy II badania ZUMA-3 wystąpienie CRS odnotowano u 89% pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne u 60% pacjentów.

CRS  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 24% chorych, a zdarzenia neurologiczne  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 25% pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31 Analiza bezpieczeństwa, CRS oraz zdarzenia neurologiczne – badanie ZUMA-3**

Punkt końcowy		Faza II (N=55)	
		n (%)	
Mediana okresu obserwacji		26,8 mies.	16,4 mies.
CRS	Ogółem	49 (89%)	49 (89%)
	$\geq 3$ . Stopnia	13 (24%)	13 (24%)
Zdarzenia neurologiczne	Ogółem	33 (60%)	33 (60%)
	$\geq 3$ . Stopnia	bd	14 (25%)

CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome); bd – brak danych

#### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

##### 4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie ChPL

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. (...)*

##### Powody odroczenia leczenia

*Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecartus, infuzję należy koniecznie wstrzymać, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:*

- *utrzymujące się ciężkie działania niepożądane (w szczególności działania dotyczące płuc, serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym związane z wcześniejszymi chemioterapiami,*
- *czynne, niekontrolowane zakażenie lub choroba zapałna,*
- *czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GvHD).*

*W niektórych przypadkach leczenie można odroczyć po podaniu schematu chemioterapii limfodeplecyjnej. Jeżeli infuzja zostanie odroczone na ponad 2 tygodnie od otrzymania przez pacjenta chemioterapii limfodeplecyjnej, należy koniecznie ponownie zastosować schemat chemioterapii limfodeplecyjnej. (...)*

##### Zespół uwalniania cytokin

*U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Tecartus stwierdzano ciężkie przypadki CRS, które mogą prowadzić do zgonu, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 3 dni (zakres od 1 do 13 dni). Pacjentów należy koniecznie dokładnie monitorować w celu wykrycia takich*

objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak wysoka gorączka, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, dreszcze, częstoskurcz i ból głowy.

**Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym z produktem Tecartus**

Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Tecartus, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu (inhibitora receptora interleukiny-6, IL-6) dla każdego pacjenta. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich, alternatywnych leków do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

U pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespołu aktywacji makrofagów (HLH/MAS).

Produkt Tecartus nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje w organizmie po podaniu tocilizumabu oraz kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor, TNF) w leczeniu CRS związanego z zastosowaniem produktu Tecartus.

#### Neurologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Tecartus obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, znane również jako zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 7 dni (zakres: od 1 do 262 dni) po infuzji produktu Tecartus. Pacjentów, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego/ICANS, należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. W razie ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej/ICANS należy wdrożyć intensywną terapię wspomagającą. Należy rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych niemających działania uspokajającego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi dla działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia. (...)

#### Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Podczas stosowania produktu Tecartus bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia, które mogą zagrażać życiu. (...) Po infuzji produktu Tecartus u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną, która może występować jednocześnie z CRS. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy ocenić, czy nie jest to zakażenie i zastosować antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny oraz leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami medycznymi. U pacjentów z upośledzeniem odporności zgłaszano występowanie zagrażających życiu i zakończonych zgonem zakażeń oportunistycznych, w tym rozsianych zakażeń grzybiczych i reaktywacji zakażeń wirusowych (np. ludzki wirus herpes typu 6, [ang. human herpesvirus-6, HHV-6] i postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa).

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

##### Ostra białaczka limfoblastyczna

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Tecartus w badaniu fazy I/II ZUMA-3, w którym łącznie 100 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B otrzymało pojedynczą dawkę żywotnych limfocytów CAR-T ( $0,5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$  lub  $2 \times 10^6$  limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc.) na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała.

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (91%), encefalopatia (57%) oraz zakażenia (41%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 70% pacjentów. Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały: CRS (25%), zakażenia (22%) oraz encefalopatia (21%).

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 76% pacjentów. Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożdanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (27%), CRS (25%) i encefalopatia (22%).

#### **URPL, EMA, FDA**

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Tecartus, które nie znajdują się w ChPL.



### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jednoramienne badanie kliniczne ZUMA-3 oceniające BREX stosowany wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia,
- badanie randomizowane INO-VATE oceniające INO i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia (22 publikacje),
- badanie z randomizacją TOWER oceniające BLINA i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem obecności chromosomu Philadelphia,
- badanie bez grupy kontrolnej PACE obejmujące ocenę stosowania ponatynibu wśród pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia.
- [redacted] wyniki porównania pośredniego BREX z poszczególnymi komparatorami (z BLINA, z INO oraz z chemioterapią standardową) przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą MAIC na podstawie wyników badania ZUMA-3 (BREX) oraz z badań randomizowanych TOWER (BLINA vs ST) oraz INO-VATE (INO vs ST),
- porównanie pośrednie z badania SCHOLAR-3 porównującego BREX względem standardu postępowania (SoC), obejmującego przekrój terapii stosowanych w ALL (BLINA, INO oraz chemioterapię standardową).

#### Analiza skuteczności

##### BREX vs INO, BLINA, ST – porównanie MAIC



##### Zestawienie wyników – BREX (ZUMA-3) vs PONA (PACE)

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 23,1 mies. (faza II) (brak danych dotyczących okresu obserwacji). Natomiast po okresie obserwacji o medianie równej 6 mies. mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów przyjmujących ponatynib (w badaniu PACE) (populacja ITT) wyniosła 8 mies. Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów  $\geq 26$  lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 26,0 mies.

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 7,0 mies. (faza II, dane z raportu EMA). W badaniu PACE, po okresie obs. o medianie równej 6. mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów stosujących PONA wyniosła 3 mies.

Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów  $\geq 26$  lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 11,6 mies.

##### Zestawienie wyników – BREX (ZUMA-3) vs BLINA, ST (TOWER)

Po okresach obserwacji o medianach równych 41,6 mies. i 38,8 mies. remisję choroby w badaniu ZUMA-3 (populacja mITT) uzyskało kolejno 73% i 71% pacjentów. W badaniu TOWER (populacja ITT) po okresie obserwacji o medianie równej 11,7 mies. remisję osiągnęło 44% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 25% pacjentów przyjmujących ST. Wśród leczonych BREX mediana czasu trwania remisji wyniosła od 12,8 mies. dla fazy II badania oraz 20 mies. dla populacji obejmującej obie fazy badania, natomiast dla leczonych BLINA lub ST mediany czasu trwania remisji wyniosły 7,3 mies. i 4,6 mies.

### Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD) – zestawienie wyników BREX (ZUMA-3) vs INO, BLINA, ST (INO-VATE, TOWER)

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,4 mies. spośród chorych, u których uzyskano ogólną remisję całkowitą (CR +CRi) negatywizację minimalnej choroby resztkowej (MRD) osiągnęło 97% pacjentów leczonych BREX (populacja mITT, faza II badania). W przypadku komparatorów negatywizację MRD uzyskano u: 78% pacjentów stosujących INO (populacja ITT), 62% pacjentów stosujących BLINA (populacja ITT) i 49% pacjentów stosujących ST (w badaniu TOWER) i 32% (z CR w badaniu INO-VATE) (populacja ITT).

### Jakość życia – zestawienie wyników BREX (ZUMA-3) vs INO, ST (INO-VATE)

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L z zastosowaniem wartości liczbowych opisujących stan zdrowia pacjenta (ang. *index score*) oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*). Pomiar przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, a następnie w 28. dniu oraz w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia.

Jakość życia wśród pacjentów leczonych INO i ST w badaniu INO-VATE mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Jedyny dostępny wynik dot. oceny jakości życia w badaniu INO-VATE (dla INO i ST) odnosił się pomiaru w 2. mies. terapii.

Poprawę jakości życia odnotowano u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3, jak i u pacjentów stosujących INO w badaniu INO-VATE. Natomiast u pacjentów stosujących ST w badaniu INO-VATE nie wykazano zmiany w średniej ocenie jakości życia względem wartości wyjściowej w 2. mies. terapii.

### Porównanie pośrednie z przekrojem terapii – BREX (ZUMA-3) vs ST (SCHOLAR-3)

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie BREX w porównaniu do terapii standardowej związane było z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem: wydłużenia przeżycia całkowitego, wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby i uzyskania remisji choroby.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

W badaniu ZUMA-3 odnotowano łącznie 20 zgonów (36%) w tym 13 zgonów z powodu progresji (24%) oraz 10 zgonów, które zostały uznane za związane z AE (18%).

W badaniu INO-VATE odnotowano 131 zgonów (79,9%) wśród pacjentów stosujących inotuzumab (INO) oraz 126 (88,1%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W badaniu TOWER odnotowano 164 (60,5%) zgony wśród pacjentów stosujących blinatumomab (BLINA) oraz 87 (64,9%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W trakcie badania PACE (dla ponatynibu) wystąpiło łącznie 56 zgonów (u 12% wszystkich pacjentów włączonych do badania) – brak dokładnych danych w podziale na subpopulacje.

W ramach fazy II badania ZUMA-3 wystąpienie CRS odnotowano u 89% pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne u 60% pacjentów. CRS  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 24% chorych, a zdarzenia neurologiczne  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 25% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 95% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 91% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 87% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 97% i 92% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE)  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%), niedokrwistość (49%) oraz zmniejszona liczba płytek we krwi (31%).

Dla populacji leczonej INO w ramach badania INO-VATE najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były neutrofilia (47%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (41%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były gorączka neutropeniczna (21%) oraz niedokrwistość (20%). W populacji leczonej ST najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były: trombocytopenia (28-59%), gorączka neutropeniczna (35-54%), niedokrwistość (35-44%) i neutropenia (27-44%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi AE  $> 3$ . stopnia były neutropenia (22%) niedokrwistość (19%) i trombocytopenia (19%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 89% przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 70% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 54% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 80% i 72% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%) oraz niedotlenienie (20%), natomiast w przypadku

pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: neutropenię (36%), trombocytopenię (24%) oraz leukopenię (18%). W populacji leczonej ST najczęstszymi TRAE w badaniu INO-VATE były: gorączka neutropeniczna (46%), trombocytopenia (41%) i neutropenia (38%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi TRAE były: neutropenia (12%) i niedokrwistość (12%). W badaniu TOWER (BLINA, ST) nie raportowano poszczególnych TRAE.

Ciężkie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia (SAE) odnotowano u 73% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 50% pacjentów przyjmujących INO oraz 50% pacjentów przyjmujących ST w badaniu INO-VATE. W badaniu TOWER SAE ogółem odnotowano u 52% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 45% pacjentów przyjmujących ST.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%). W przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: gorączkę neutropeniczną (12%) i chorobę zarostową żył wątrobowych (12%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi SAE  $\geq 3$ . stopnia były: gorączka neutropeniczna (9%) i gorączka (6%). W populacji leczonej ST najczęstszymi SAE  $\geq 3$ . stopnia były: gorączka neutropeniczna (11–19%) i sepsa (6–7%).

### **Badania rzeczywistej praktyki klinicznej**

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa Tecartus w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączono dodatkowo badania dostępne w formie abstraktów konferencyjnych (badania niespełniające kryteriów włączenia ze względu na brak publikacji pełnotekstowych): ROCCA (Roloff 2023, Lin 2024, Muhsen 2024, Lin 2023, Kopmar 2023), CIBMTR (Bezerra 2023) i GRAALL/DESCAR-T (Rabian 2023). Do wszystkich trzech badań włączano pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  lat) z oporną lub nawrotową B-ALL.

#### ROCCA

Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,4 mies. Do badania włączono 152 pacjentów w latach 2021-2023. Mediana wieku pacjentów wyniosła 46 lat. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Remisję choroby uzyskano u 120 na 133 pacjentów (90%). Mediana czasu trwania remisji nie została osiągnięta, natomiast estymowany 6-mies. DoR wyniósł 70%, a estymowany 12-mies DoR: 62%. Mediana PFS wyniosła 8,6 mies. (estymowany 6-mies. PFS: 70%, estymowany 12-mies PFS: 62%). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,6 mies. (estymowany 6-mies. OS: 81%, estymowany 12-mies OS: 63%). Wystąpienie CRS odnotowano u 82% pacjentów.

#### CIBMTR

Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,9 mies. Do badania włączono 138 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wyniosła 43 lata. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Estymowany 6-mies. DoR wyniósł 70%, estymowany 6-mies. RFS: 53% a estymowany 6-mies. OS: 78%. Wystąpienie CRS odnotowano u 81% pacjentów. Remisję choroby uzyskano u 105 pacjentów (76%).

#### GRAALL/DESCAR-T

Mediana okresu obserwacji wyniosła 13 mies. Do badania włączono 80 pacjentów (z czego 64 pacjentów otrzymało infuzję BREX). Mediana wieku pacjentów wyniosła 43,5 roku. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Remisję choroby uzyskano u 49 (77%) pacjentów. Mediana RFS wyniosła 12,9 mies. natomiast mediana OS: 15,6 mies. Wystąpienie CRS odnotowano u 77% pacjentów.

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących breksukabtagen autoleucel (BREX) z obranymi komparatorami umożliwiającymi przeprowadzenie analizy porównawczej dla interwencji względem komparatora. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przedstawiono proste zestawienie wyników bez dopasowania (ang. naive comparison) oraz analizę MAIC. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego BREX względem chemioterapii standardowej pochodzące z publikacji Shah 2022. Wnioskodawca odnotował heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanej interwencji BREX – ZUMA-3 i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Tym samym wyniki analizy klinicznej należy interpretować z ostrożnością.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania *breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus)*, w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), analizę kosztów-efektywności i konsekwencji kosztów (porównanie BREX vs PONA).

##### Populacja

Dorośli pacjenci w wieku 26 lat i starsi z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym.

##### Porównywane interwencje

Interwencję wnioskowaną *breksukabtagen autoleucelu (BREX)* porównano z:

- chemioterapię standardową (ST, ang. *standard therapy*),
- inotuzumabem ozogamycyny (INO),
- blinatumomabem (BLINA) – w populacji pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia (Ph-),
- ponatynibem (PONA) – w populacji pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+).

##### Perspektywa

Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki, wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia za leki przez pacjentów (deksametazonu i hydroksymocznika) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

##### Horizont czasowy

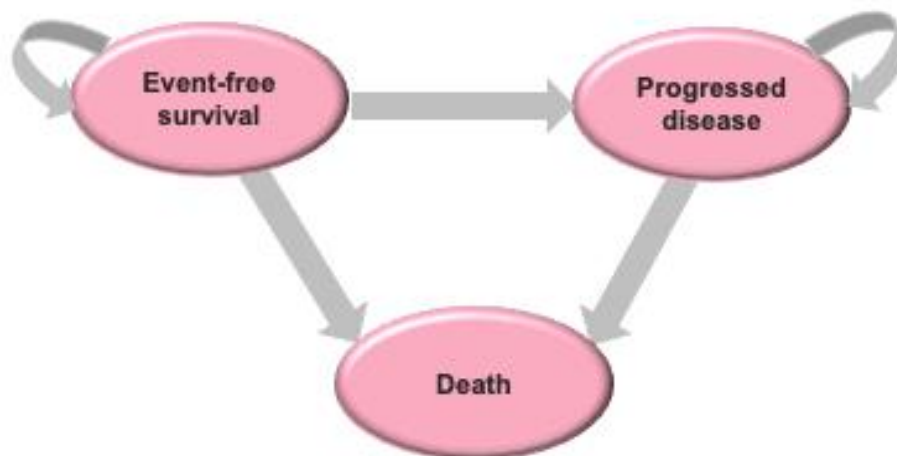
Analizę przeprowadzono w dożywotnim tj.: 52-letnim horyzoncie czasowym.

##### Model

W analizie wykorzystano globalny model (EMA MODEL - KITE ZUMA-3 CUA and BIM 20230207 33m) opracowany w programie Microsoft Excel i dostosowany do warunków polskich. Zastosowano model czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*), w którym wyodrębniono 3 stany zdrowia:

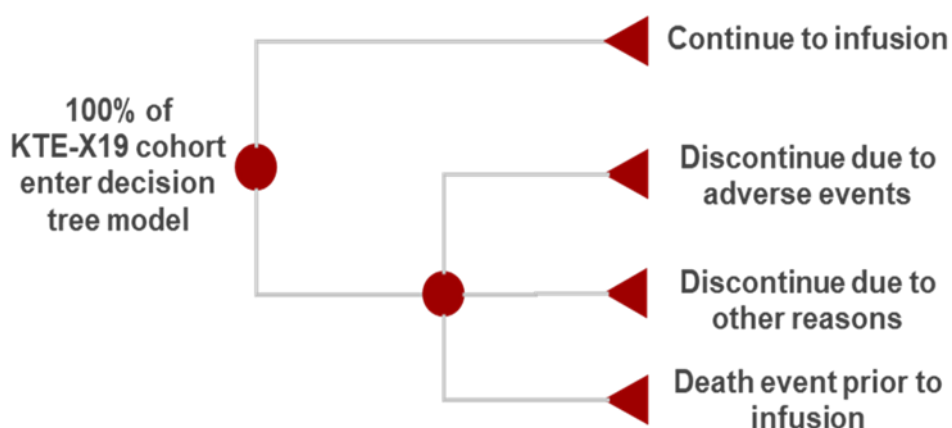
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- progresja choroby (PD),
- zgon.

Stan EFS odzwierciedla użyteczności stanu zdrowia pacjentów z długotrwałą remisją choroby, a stan PD malejącą użytecznością stanu zdrowia pacjentów ze stwierdzoną progresją choroby. Zgon jest stanem pochłaniającym. Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 2.2

Przed rozpoczęciem symulacji przebiegu choroby w ramieniu BREX uwzględniono drzewo decyzyjne, pozwalające na uchwycenie kosztów i efektów zdrowotnych dla pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia z zastosowaniem BREX, wykonano u nich procedury (część lub wszystkie) związane z przygotowaniem do infuzji BREX, ale ostatecznie BREX nie został im podany (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wykluczających z leczenia z zastosowaniem BREX, niedostępności leku, wycofania zgody na leczenie lub zgonu przed podaniem leku). Strukturę drzewa decyzyjnego przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Struktura drzewa decyzyjnego w ramieniu BREX – AE wnioskodawcy rozdz. 2.2

W modelu przyjęto 7-dniowy cykl, nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono charakterystykę początkową populacji oraz wyniki skuteczności w zakresie EFS i OS BREX dla populacji mITT (pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX) w ramach całego badania ZUMA 3, tj. pacjentów włączonych do fazy I oraz fazy II (punkt odcięcia: 33 miesiące). W celu odzwierciedlenia wyników zdrowotnych w ramieniu pacjentów zakwalifikowanych do terapii BREX (z uwzględnieniem pacjentów, u których nie doszło do podania leku), skuteczność wyznaczono jako średnią skuteczność z danych dla pacjentów leczonych z zastosowaniem BREX lub komparatorami ważoną odpowiednimi udziałami (analogicznie postąpiono przy naliczaniu kosztów leków, kosztów podania leków oraz kosztów monitorowania pacjenta). W przypadku komparatorów skuteczność określono na podstawie wyników porównań pośrednich z BREX pochodzących z AKL. Porównania z INO oraz ST przeprowadzono w populacji Ph+/-, porównanie z BLINA w populacji Ph-, a porównanie z PONA w populacji Ph+ AKL. Początkowy wiek pacjentów w modelu ustalono na 48,24 lat, a powierzchnię ciała na 1,92 m<sup>2</sup>. Przyjęto, iż czas po jakim pacjent zostaje uznany za wyleczonego to 2 lata.



W celu ekstrapolacji danych z badań dopasowano krzywe parametryczne OS i EFS przy użyciu klasycznych modeli parametrycznych, modeli mieszanych krzywych (MCM, ang. Mixture Cure Model) oraz ograniczonych modeli sklepanych trzeciego stopnia w programie R, uwzględniając najlepsze dopasowanie do danych empirycznych zgodnie z kryterium AIC i BIC oraz wizualnie. W tabeli poniżej zestawiono wybrane modele i rozkłady dla poszczególnych porównań uwzględnionych w AE.

**Tabela 32 Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX z komparatorami**

Schemat leczenia		OS		EFS	
		Model	Rozkład	Model	Rozkład
BREX vs INO – populacja Ph+/-	BREX	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
	INO	MCM	Log-logistyczny	MCM	Log-normalny
BREX VS ST w populacji Ph+/-	BREX	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
	ST	MCM	Log-normalny	MCM	Log-normalny
BREX VS BLINA w populacji Ph+/-	BREX	MCM	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
	BLINA	MCM	Weibulla	MCM	Log-normalny
BREX VS BLINA/INO/ST (MIX) w populacji Ph+/-	BREX	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
	BLINA/INO/ST	MCM	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
BREX vs PONA w populacji Ph+	BREX	MCM	Wykładniczy	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
	PONA	MCM	Log-logistyczny	MCM	Gomperta

Przyjęto, że w przypadku wyleczenia śmiertelność pacjentów będzie modelowana w oparciu o śmiertelność z populacji ogólnej z korektą przy zastosowaniu standaryzowanego współczynnika zgonów (SMR, ang. standardized mortality ratio). W przypadku modeli MCM dopasowanie parametrów krzywych OS i EFS zostało wykonane przez autorów modelu globalnego z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej dla pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z lat 2017–2019).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi prezentowanymi w analizie klinicznej dla odpowiednich badań. Uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  występujące u co najmniej 5% pacjentów dla dowolnej opcji terapeutycznej. W przypadku BREX uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów, którym podano BREX (w modelu oryginalnym uwzględniono również zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u co najmniej 5% pacjentów, które miały miejsce przed infuzją BREX, tj. po zastosowaniu chemioterapii kondycjonującej lub po przeprowadzeniu leukaferazy). Z uwagi na powyższe, w przypadku różnic między wartościami uwzględnionymi w modelu globalnym, a wartościami otrzymanymi na podstawie danych z analizy klinicznej, w ramach AE uwzględniono wartości wyższe. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie**

Zdarzenie niepożądane	BREX	BLINA	INO	PONA	ST <sup>a</sup>
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anemia	19,85%	22,56%	18,75%	40,08%	
Neutropenia	17,60%	0,00%	21,88%	36,51%	
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00%	40,85%	0,00%	5,16%	
Małopłytkowość	14,61%	0,00%	18,75%	45,63%	
Encefalopatia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Gorączka neutropeniczna	21,35%	26,83%	0,00%	45,63%	

Zdarzenie niepożądane	BREX	BLINA	INO	PONA	ST <sup>a</sup>
Hipofosfatemia	■	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Niedociśnienie	■	0,00%	0,61%	0,00%	2,38%
Leukopenia	■	0,00%	26,83%	0,00%	21,03%
Limfopenia	■	0,00%	16,46%	0,00%	14,29%
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	0,00%	46,95%	0,00%	4,37%
Gorączka	■	7,12%	3,05%	0,00%	5,16%
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	4,49%	0,00%	0,00%	2,38%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	■	5,62%	3,66%	0,00%	6,35%
Hiperglikemia	■	0,00%	0,00%	0,00%	2,78%
Nadciśnienie	■	0,00%	0,00%	9,38%	0,00%
Hipokaliemia	■	0,00%	6,71%	0,00%	9,52%
Niedotlenienie	■	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc	■	0,00%	0,00%	0,00%	4,37%
Ból brzucha	■	0,00%	1,83%	6,25%	0,79%
Choroba zarostowa żył wątrobowych	■	0,00%	11,59%	0,00%	1,19%
Zwiększona aktywność gamma-glutamutranspeptydazy	■	0,00%	6,10%	0,00%	3,57%
Hipertransaminazemia	■	0,00%	10,98%	0,00%	2,78%
Zwiększone stężenie lipazy	■	0,00%	0,00%	6,25%	0,00%

## Dawkowanie

Dawkowanie BREX określono na podstawie ChPL i zapisów PL (łącznie z chemioterapią limfodeplecyjną), dawkowanie INO określono w oparciu o dawkowanie z badania INO-VATE (6 cykli). Dawkowanie BLINA określono na podstawie ChPL, uwzględniono ponadto schemat dawkowania BLINA zgodny ze schematem z badania TOWER, tj. schemat uwzględniający możliwość otrzymania przez pacjenta dodatkowych cykli leczenia w ramach leczenia podtrzymującego. Oszacowany średni czas leczenia BLINA w wariancie podstawowym wyniósł 15,17 tygodni. Dawkowanie PONA określono w oparciu o dawkowanie z badania PACE, ponadto za autorami modelu globalnego przyjęto, iż maksymalny czas leczenia PONA wynosi 91 dni. Nie określono schematu dawkowania dla ST, gdyż w scenariuszu podstawowym przyjęto, że koszty leków stosowanych w ramach leczenia ST zawierają się w uwzględnionym koszcie hospitalizacji dla JGP.

## Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków i ich podania;
- koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego
- koszt pobrania limfocytów T,
- koszt terapii pomostowej,
- koszt terapii kondycjonującej
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. cytokine release syndrome),
- koszty związane z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. allogenic stem cell transplantation),
- koszty leczenia po progresji choroby (koszty kolejnej linii aktywnego leczenia),
- koszty opieki paliatywnej



Założono, że koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych w przypadku podania Tecartus rozliczane są w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków, z wyjątkiem kosztów tocilizumabu (leczenia CRS). Przyjęto też, że koszty poniesione na przygotowanie pacjenta do podania leku Tecartus, u pacjentów, u których podanie nie doszło do skutku doliczane są pacjentom, którym podano BREX (uwzględniono w tym celu mnożniki na podstawie modelu oryginalnego i badania ZUMA-3). Przyjęto na podstawie modelu oryginalnego, iż odsetek tych pacjentów wynosi [redacted]. Dawkowanie oraz udziały leków stosowanych w ramach terapii pomostowej określono w oparciu o dane z badania ZUMA 3, a średnią liczbę przyjętych dawek, wielkość dawek oraz udziały poszczególnych substancji czynnych przyjęto zgodnie z modelem oryginalnym. Pominięto koszty leczenia AEs po stronie komparatorów, przyjmując, iż jest to podejście konserwatywne. Przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, że maksymalny czas opieki w ramach programu wynosi [redacted]. Koszty INO, BLINA, PONA i TOC określono uwzględniając najniższy koszt spośród wartości odnalezionych w serwisie IkarPro, danych przetargowych, komunikatu DGL, obwieszczenia MZ. Przyjęto, że przy podaniu BLINA pacjenci przez cały okres leczenia są hospitalizowani, a rozliczenie hospitalizacji odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu. Przy kosztach świadczeń stosowano mnożniki określające średnią wycenę punktu dla danego świadczenia na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. zaczerpniętych z portalu Informator o umowach. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-SCT po zastosowaniu konkretnego leczenia, określono w oparciu o dane z odpowiednich badań klinicznych. W AE przyjęto, że koszt opieki paliatywnej w modelu będzie naliczany jednorazowo w okresie 1 miesiąca. Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych w modelu farmakoekonomicznym znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 3.7.

Tabela 34 Kluczowe parametry kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło	
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>			
Ceny jednostkowe leków	Koszt Tecartus*	[redacted]	
		[redacted]	
		[redacted]	
		[redacted]	
	INO	30 839,50 zł / mg	Dane dotyczące realizacji PL B.65 z serwisu IkarPro
	BLINA	262,89 zł / µg	
	PONA	14,02 zł / mg	Średnia ważona z danych przetargowych
	ST	89 834,66 zł	JGP S01 ^- Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. Statystyki NFZ
Koszty podania	Tecartus	53 708,50 zł	Średnia wartość hospitalizacji rozliczona w ramach grup JGP S02 i S03 za rok 2022 <sup>7</sup> Mnożnik <sup>A</sup>
	INO	177,38 zł / 1 podanie	5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
	BLINA	798,22 zł	5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
	PONA	0 zł	Wydanie leku odbywa się w ramach wizyt związanych z monitorowaniem leczenia
Koszty kwalifikacji do PL	koszt kwalifikacji do PL przybliżono na podstawie wartości punktowej świadczenia dedykowanego	[redacted]	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. (183/2023/DGL oraz Nr 7/2024/DGL)

<sup>7</sup> Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.

Parametr		Wartość	Źródło
	kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem tisagenlecleucelu w ramach programu lekowego B.65		średnia wycena punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 mnożnik***
<b>Koszt pobrania limfocytów T</b> , w tym koszty kwalifikacji, koordynacji pobrania i wykonania wymaganych badań	<b>średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego x mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu</b>		Raport AOTMiT z 2017 <sup>8</sup> roku w sprawie ustalenia taryfy dla świadczeń obejmujących pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy oraz wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w II połowie 2023 r. <sup>9</sup> Mnożnik ***
<b>Koszt terapii pomostowej</b>	<b>Koszty leków i ich podania**</b>		Koszt uśredniony na podst. m.in. przetargów, Komunikatów NFZ i Obwieszczenia MZ Mnożnik ***
<b>Koszt terapii kondycjonującej</b>	<b>Koszt substancji czynnych</b>		Dane przetargowe Mnożnik ***
	<b>Koszt podania</b>		Kod świadczenie: 5.08.05.0000170 Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3) Mnożnik ***
<b>Koszty monitorowania leczenia</b>		11 165,12 zł	Koszt monitorowania leczenia dla PL B.56 świadczenia rozliczane w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02)
<b>Koszty leczenia CRS</b>		3,59 zł / mg tocilizumabu Średni koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS: 7 753,37 zł	Obwieszczenie MZ ChPL, ZUMA-3
<b>Koszty związane z allo-SCT</b>		Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy: 3 371,42 zł	Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
		Koszty przeszczepienia allogenicznego: 429 024,87 zł	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2022 r. rozliczona grupami JGP: S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego
		Koszty monitorowania: 11 165,12 zł	Analogicznie jak przy BREX
<b>Koszt opieki paliatywnej</b>		12 318,72 zł	5.15.00.0000146 Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym 5.15.00.0000149 Świadczenia w hospicjum domowym <sup>^^^</sup>

\* Cena ta obejmuje koszt wszelkich działań wykonanych od momentu przekazania limfocytów T pobranych od pacjenta w wyniku leukaferezy do momentu dostarczenia limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi (w tym zamrożenie pobranych limfocytów T, ich genetyczną modyfikację i namrażanie żywotnych limfocytów CAR-T anty CD19, a także transport limfocytów T i limfocytów CAR-T anty CD19).

\*\* koszt podania leków dożylnych na podstawie wyceny dla świadczenia 5.08.05.0000172 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (313,00) z uwzględnieniem kosztu jednego punktu na poziomie 1,64 zł

\*\*\* koszty poniesione na przygotowanie pacjenta do podania leku Tecartus, u pacjentów, u których podanie nie doszło do skutku doliczane są pacjentom, którym podano BREX

<sup>8</sup> [https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty\\_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016\\_przetoczenie\\_limfocyty\\_raport.pdf](https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocyty_raport.pdf)

<sup>9</sup> Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>

^ Koszt hospitalizacji przeskalowano stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. zaczerpniętych z portalu Informator o umowach

^^ przyjęto, że w ramach grupy S01 - Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. rozliczane są leki, koszty podania leków, monitorowanie stanu chorego w związku z zastosowanym leczeniem oraz postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych chemioterapii.

^^^ Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ

W modelu uwzględniono także koszty monitorowania stanów zdrowia (EFS i PD) na podstawie modelu oryginalnego (zakres świadczeń). Przyjęto, że w trakcie aktywnego leczenia monitorowanie skuteczności terapii rozliczne będzie w ramach odpowiednich świadczeń z programu lekowego lub z katalogu świadczeń dla chemioterapii, a po przerwaniu aktywnego leczenia monitorowanie leczenia będzie określone przez świadczenia wyszczególnione w modelu dla stanu EFS i PD. W przypadku terapii z zastosowaniem leku Tecartus, do roku od podania leku monitorowanie będzie rozliczane w ramach proponowanego programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono koszty monitorowania w stanie EFS (po zakończeniu leczenia aktywnego) oraz PD przypadające na 1 cykl (1 tydzień) modelu wyznaczone na podstawie założeń wnioskodawcy. Szczegółowe założenia dotyczące monitorowania stanów zdrowia EFS i PD przedstawiono w rozdz. 3.7.5 AE wnioskodawcy.

**Tabela 35 Koszty monitorowania w stanie EFS (po przerwaniu aktywnego leczenia) oraz PD uwzględnione w analizie**

Stan zdrowia	Interwencja	Czas od rozpoczęcia leczenia [mies.]			
		0-12	13-24	25-60	>60
EFS	BREX				
	Komparator				
PD	Wszystkie				

### Koszty leczenia po progresji choroby

Schematy stosowane po progresji choroby oraz ich udziały (INO, BLINA, PONA) przyjęto na podstawie badania ZUMA-3. Założono, że pacjenci nie będą ponownie leczeni tą samą terapią. Dla ST przyjęto taki sam rozkład terapii, jak dla BREX. Koszty leczenia po progresji choroby naliczane są w modelu w momencie opuszczania stanu EFS. Pacjentom będącym w stanie PD, u których nie zastosowano kolejnej linii aktywnego leczenia, naliczono koszt monitorowania w stanie po progresji choroby. W tabelach poniżej przedstawiono przyjęte koszty leczenia po progresji choroby dla porównywanych schematów – populacja Ph+/- i populacja Ph+. Dawkowanie i koszty określono analogicznie jak w Tabeli 34.

**Tabela 36 Koszty leczenia po progresji choroby dla porównywanych schematów – populacja Ph+/- (porównanie z INO, ST oraz BLINA) i populacja Ph+ (porównanie z PONA)**

Schemat leczenia	Koszty leków [PLN]	Koszty podania [PLN]
<b>populacja Ph+/- (porównanie z INO, ST oraz BLINA)</b>		
BREX	72 116,66	6 920,31
INO	72 389,64	13 141,84
ST	72 116,66	6 920,31
BLINA	43 742,75	506,82
PONA	92 707,84	9 556,61
<b>populacja Ph+ (porównanie z PONA)</b>		
BREX	43 742,75	506,82
PONA	57 437,65	777,12

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu określono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania lub za autorami oryginalnego modelu. W zależności od stanu zaawansowania choroby i rodzaju otrzymywanego leczenia przypisano odpowiednie użyteczności. Wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia (bez rozróżnienia między zastosowane terapie):

- *pre-infusion* – użyteczność naliczana przed infuzją BREX,
- *EFS* – użyteczność naliczana w okresie od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby,
- *PD* – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji choroby do zgonu pacjenta,
- *cured* – użyteczność naliczana pacjentom uznanych za wyleczonych.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 37. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Pre-infusion		Badanie ZUMA-3
EFS		
PD		
Cured	0,860*	SMC BLINA 2016

\* wartość przyjęta dla pacjentów wyleczonych w analizie dla BLINA w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek B bez obecności chromosomu Philadelphia

Wartości użyteczności stanów zdrowia zróżnicowano w zależności od wieku pacjenta przy wykorzystaniu polskich norm użyteczności (Golicki 2021).

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych za autorami oryginalnego modelu, naliczone w pierwszym cyklu modelu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu.**

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Zespół uwalniania cytokin (analiza podstawowa)	0*	4,2	Założenie wnioskodawcy
Anemia	-0,12	16,4	Swinburn 2010
Neutropenia	-0,09	15,7	Nafees 2008
Zmniejszona liczba płytek krwi	-0,05	13,6	NICE TA654
Małopłytkowość	-0,11	21,8	Tolley 2013
Encefalopatia	-0,22	4,8	NICE TA654
Gorączka neutropeniczna	-0,09	7,1	Nafees 2008
Hipofosfatemia	-0,07	3,6	NICE TA783
Niedociśnienie	-0,07	2,3	NICE TA783
Leukopenia	-0,09	19,9	Nafees 2008
Limfopenia	-0,07	27,3	NICE TA783
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,0	10,4	NICE TA520
Gorączka	-0,11	1,1	Beusterien 2010
Zmniejszona liczba białych krwinek	-0,05	19,9	NICE TA520
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	0,00	2,0	Założenie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Hiperglikemia	-0,06	8,7	Nafees 2016
Nadciśnienie tętnicze	-0,07	4,4	Wartość jak dla niedociśnienia
Hipokaliemia	-0,20	0,0	NICE TA783
Niedotlenienie	-0,22	1,8	Lachaine 2015
Zapalenie płuc	-0,22	13,5	Stein 2017
Ból brzucha	-0,05	3,0	Nafees 2008 – wartość dla biegunki
Choroba zarostowa żył wątrobowych	-0,21	28,0	TA541
Zwiększona aktywność gamma-glutamutranspeptydazy	0,0	2,2	Wartość z modelu globalnego dla zwiększonego stężenia bilirubiny
Hipertransaminazemia	0,0	1,0	Założenie
Wzrost stężenia lipazy	0,0	2,0	Założenie – wartość jak dla zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej

\* przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia w czasie trwania tego zdarzenia niepożądanego spada do 0, wyłącznie w ramieniu BREX

W modelu uwzględniono również spadek użyteczności związany z koniecznością hospitalizacji pacjenta w czasie podawania leku (w przypadku BREX, BLINA oraz ST) oraz spadek użyteczności po allo-SCT, za autorami modelu globalnego w oparciu o dostępne dane literaturowe. Przyjęto, że spadek użyteczności związany z allo-SCT utrzymuje się do roku po przeszczepieniu. Ze względu na sposób podania INO (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu w scenariuszu podstawowym) oraz PONA (lek w postaci tabletek) nie naliczono spadków użyteczności związanych z hospitalizacją dla tych terapii. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Pozostałe spadki użyteczności uwzględnione w AE wnioskodawcy

Parametr	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją w czasie podawania leku – BREX	-0,42	16,35	Sung 2003, Statystyki NFZ
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją w czasie podawania leku – ST	-0,42	30	Sung 2003, Statystyki NFZ
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją w czasie podawania leku – BLINA	-0,42	106,16	Sung 2003
Spadek użyteczności po allo-SCT	-0,57	365,25	Sung 2003

W tabeli poniżej przedstawiono łączne spadki użyteczności naliczane na początku symulacji w I cyklu modelu dla każdej z porównywanych interwencji.

Tabela 40. Łączne spadki użyteczności uwzględnione w AE wnioskodawcy

Schemat leczenia	Spadek użyteczności
BREX	-0,15
INO	-0,28
ST	-0,18
BLINA	-0,26
PONA	-0,27





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE Wnioskodawcy rozdz. 10.1.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami we wnioskowanej populacji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER.

Poniżej przedstawiono oszacowane przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy których całkowity koszt terapii BREX jest równy kosztom terapii poszczególnymi komparatorami (z uwzględnieniem wszystkich kategorii kosztowych ujętych w analizie). [REDACTED]

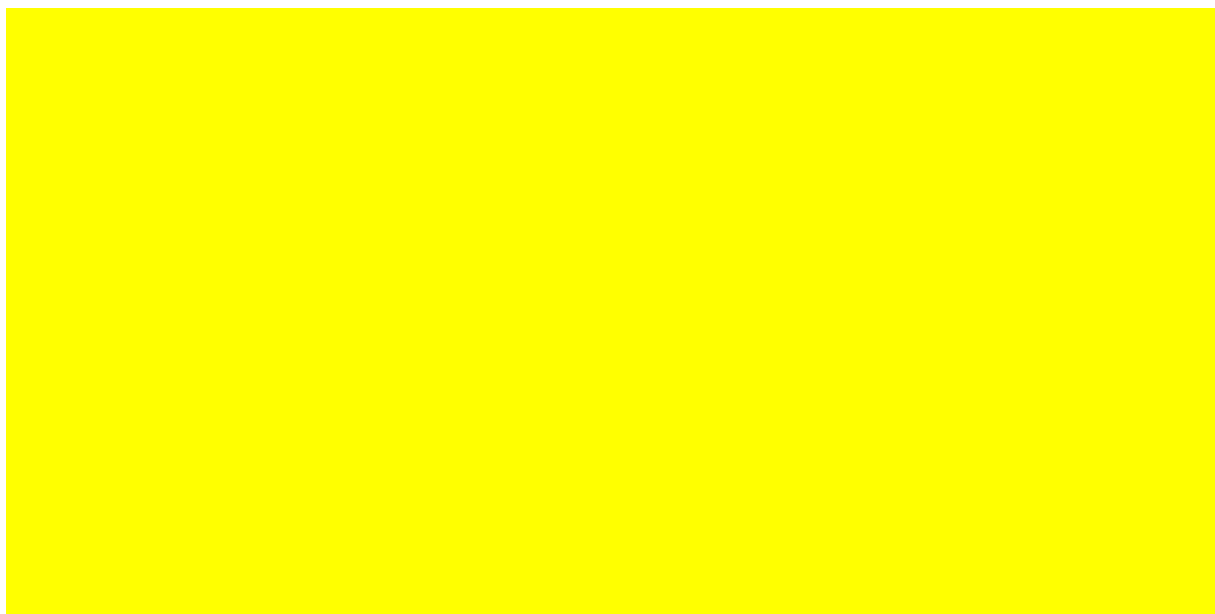


[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 5.2 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

[Redacted text block]







### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. 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	Szczegółowy komentarz znajduje się w rodz. 3.6.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), analizę kosztów-efektywności oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki w perspektywie wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającymi bezpośrednie porównanie BREX z komparatorami. W ramach analizy klinicznej porównanie z INO, ST oraz BLINA przeprowadzono w postaci porównania pośredniego z dostosowaniem (MAIC), natomiast porównanie z PONA przeprowadzono w postaci zestawienia jakościowego wyników. Wnioskodawca odnotował heterogeniczność pomiędzy badaniami dla wnioskowanej interwencji BREX – ZUMA-3 i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów m.in. w zakresie populacji włączonych do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Tym samym wyniki analizy ekonomicznej należy interpretować z ostrożnością. Szczegółowy komentarz zamieszczono w rozdz. 4.1.3.2 AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Analizę przeprowadzono w dożywotnym tj.: 52-letnim horyzoncie czasowym. Ponadto w ramach AW testowano przyjęcie, krótszego tj.  <i>Założenie dożywotnego 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 [redacted] z uwzględnieniem dyskontowania i [redacted] bez uwzględnienia dyskontowania, a więc jest znacząco niższe niż 52 lata.</i>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony jedynie w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 8 AE):

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu, które wynikają np. z jego struktury, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.

- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- Porównanie z BLINA przeprowadzono w populacji pacjentów Ph-. Ze względu na niewielką liczebność pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia w badaniu ZUMA 3 modelowanie dla tej grupy pacjentów oparto na wynikach odnośnie do efektywności w populacji pacjentów Ph+/- . Podejście to zostało wykorzystane zarówno w ramieniu BREX, jak i BLINA.
- Porównanie z PONA przeprowadzono w populacji pacjentów Ph+. Ze względu na małą liczbę pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia w badaniu ZUMA 3 skuteczność BREX określono na podstawie danych dla populacji ogólnej (tj. populacji pacjentów Ph+/-). Porównanie BREX vs PONA zostało przeprowadzone w postaci porównania naiwnego, tj. bez dostosowania populacji.
- Czas trwania terapii BLINA (w oparciu o odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach) przyjęto zgodnie z danymi dla badania TOWER, w którym pacjenci otrzymywali początkowo 5 cykli leczenia (2 cykle indukcji i 3 cykle konsolidacji leczenia), a następnie w okresie oczekiwania na allo-SCT mogli otrzymywać BLINA dodatkowo przez maksymalnie 12 miesięcy (podtrzymanie leczenia). Tymczasem w ramach obowiązującego programu lekowego B.65 pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia BLINA. Scenariusz ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości (wpływ jedynie na koszty BLINA, nie na skuteczność zastosowanego leczenia). (...) W ten sposób zawyżono jednocześnie koszty i efekty zdrowotne dla omawianej terapii.

**Komentarz analityka AOTMIT:** W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej czas leczenia z zastosowaniem BLINA określono w oparciu o dane z badania TOWER, natomiast w ramach analizy wpływu na budżet założono, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia BLINA, zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”. [redacted]

- Schematy leczenia stosowane po progresji choroby (kolejna linia aktywnego leczenia) określono zgodnie z modelem oryginalnym, w którym uwzględniono dane z protokołu do badania ZUMA 3. Jednym ze schematów leczenia stosowanym przez pacjentów po niepowodzeniu dotychczasowej terapii był INO w połączeniu z PONA. Schemat ten nie jest uwzględniony w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.65. Zatem w scenariuszu podstawowym analizy dla pacjentów stosujących zgodnie z modelem globalnym INO + PONA naliczono koszt leczenia PONA. Założenie to zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości, w której dla tej grupy pacjentów uwzględniono koszt leczenia z zastosowaniem INO.
- Dopasowanie parametrów krzywych OS i EFS zostało wykonane przez autorów modelu globalnego z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej dla pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z lat 2017–2019). Zmiana tych danych 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. Zatem w niniejszej analizie w scenariuszu podstawowym nie dokonano zmiany śmiertelności naturalnej na dane polskie, a w obliczeniach uwzględniono dane brytyjskie. (...) Dane polskie odnośnie do śmiertelności w populacji ogólnej zostały przetestowane w analizie wrażliwości. (Rozdz. 3.3 AE)

#### Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Przyjęto, iż czas po jakim pacjent zostaje uznany za wyleczonego to 2 lata, w ramach analizy wrażliwości przyjęto 5 lat. [redacted]  
[redacted] Również w rekomendacji SMC 2023 stwierdzono, że przyjęcie założenia, że 3 lata po rozpoczęciu leczenia pacjenci zostali wyleczeni i doświadczyli długotrwałego przeżycia, mogło zafałszować wyniki na korzyść BREX. Wybór momentu wyleczenia po 3 latach był źródłem niepewności, a niektóre opinie kliniczne otrzymane przez SMC sugerowały, że właściwy mógł być późniejszy moment wyleczenia. Scenariusze zakładające czas trwałego wyleczenia późniejszy niż 3 lata również prowadziły do wzrostu współczynnika efektywności kosztowej w przedłożonym modelu do SMC.
- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wnioskodawcy (Rozdz. 8 AE)

- *W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na pełne określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej.*
- *W obliczeniach nie uwzględniono oddzielnej kategorii kosztowej dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W przypadku terapii z zastosowaniem preparatu Tecartus, BLINA oraz ST założono, że ewentualne zdarzenia niepożądane zaopatrywane są w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków. Wyjątek stanowi leczenie ewentualnego CRS, które wymaga podania tocilizumabu (TOC). TOC jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a więc we wskazaniu innym niż analizowane. Zatem koszt terapii z zastosowaniem TOC nie będzie ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem leków. Stąd konieczne jest uwzględnienie dodatkowo kosztów leczenia TOC (rozdz. 3.7.4). Nieuwzględnienie kosztów występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu pozostałych komparatorów (INO, PONA) należy uznać za założenie konserwatywne. (Rozdz. 2.8 AE)*
- *Koszt komparatorów przyjęto zgodnie z danymi z komunikatu DGL, informacji zamieszczonych w serwisie IKARpro lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków. Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.*
- *Koszt ST w analizie określono na podstawie wyceny dla JGP S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. Koszt ten został przetestowany w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości.*
- *W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono odpowiednich danych pozwalających na określenie zasobów zużywanych w związku z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu aktywnego leczenia. W związku z tym w obliczeniach wykorzystano wartości z modelu oryginalnego.*

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca wskazał, że wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca celem dokonania walidacji konwergencji modelu porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania. Odnaleziono dwa opracowania dla BREX. W analizie Shah 2022 BREX porównano z BLINA, INO oraz ST, natomiast w analizie NICE 2022 BREX porównano z INO oraz schematem FLAG-IDA.

W ocenie wnioskodawcy wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej [redacted] z wynikami prezentowanymi w odnalezionych analizach ekonomicznych, a różnice wynikają najprawdopodobniej z zastosowanych stóp dyskontowych (w niniejszej analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w publikacji Shah 2022 oraz Spousta 2023 uwzględniono dyskontowanie równe 3%) oraz przyjętemu horyzontowi czasowemu (w niniejszej analizie wyniósł on 52 lata, natomiast w pozostałych opracowaniach wahał się od 50 do 59 lat). Największe rozbieżności w wynikach odnotowano względem analizy Spousta 2023. Jednak należy podkreślić, że wyniki przytoczonej analizy odbiegają również od wyników pozostałych odnalezionych analiz ekonomicznych. Wyniki prezentowane w Spousta 2023 dostępne są wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i w ramach przeprowadzonych prac nie było możliwości zidentyfikowania różnic w wynikach między analizą Spousta 2023, a niniejszą analizą ekonomiczną.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca w celu oceny zgodności wyników modelowania z dowodami empirycznymi odnalazł jedno wielośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego Roloff 2023. Z uwagi na brak okresu obserwacji, czasu trwania badania oraz daty odjęcia danych, oraz krótszej

niż w badaniu ZUMA-3 mediany okresu obserwacji wśród pacjentów pozostających przy życiu w momencie odciążenia danych (196,5 dni) nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej w oparciu o wyniki Roloff 2023.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus), w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) i analizę kosztów-efektywności (dla porównania z BLINA, INO i ST) i konsekwencji kosztów (dla porównania z PONA).

[Redacted content]



## 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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia za leki przez pacjentów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2025 – grudzień 2026).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Tecartus nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci stosują: blinatumomab (BLINA), inotuzumab ozogamycyny (INO), ponatynib (PONA) lub chemioterapię standardową (ST).

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Tecartus we wnioskowanym wskazaniu.

##### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie leku Tecartus do istniejącej grupy limitowej – 1226.2 Breksukabtagen autoleucel.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) u których spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków:



[REDACTED]

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane literaturowe i [REDACTED].

Wnioskodawca w pierwszym kroku oszacował liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z B-ALL w wieku  $\geq 26$  lat na podstawie rejestru Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)<sup>11</sup>. Ustalono, że roczna liczba nowych zachorowań na ALL wyniesie 85. Natomiast 76% tych pacjentów stanowią pacjenci z B-ALL (wartość średnia przyjęta na podstawie AWA Blincyto (zlecenie nr 191/2016 BIP AOTMiT)<sup>12</sup>. [REDACTED]

#### Liczba pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (populacja Ph-)

Odsetek pacjentów z pierwotną opornością wśród pacjentów z ALL określono na podstawie danych PALG dostępnych w postaci abstraktów<sup>13</sup>. Uwzględniono odsetek wyznaczony jako średnia ważona liczbą pacjentów na podstawie danych dla wszystkich pacjentów z ALL (4,1%). Odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z ALL wyznaczono na podstawie danych PALG (74,2%).

#### Liczba pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała $\leq 12$ miesięcy (populacja Ph-)

W oszacowaniu liczby pacjentów z pierwszym nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała  $\leq 12$  miesięcy, wykorzystano odsetek pacjentów z całkowitą remisją, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, gdy remisja trwała  $\leq 12$  miesięcy oraz odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia.

Odsetek pacjentów, u których w wyniku zastosowanego leczenia ALL uzyskano całkowitą remisję choroby określono na podstawie danych PALG i jest równy 93,0%.

Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała  $\leq 12$  mies. [REDACTED] wyznaczono na podstawie danych z badania Oriol 2010 (badanie uwzględniające dane dla 589 pacjentów z ALL leczonych w I linii terapii) oraz dane PALG zamieszczone w abstraktach<sup>13</sup> oraz prezentacji „Epidemiologia i standardy postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych w Polsce. Miejsce CAR-T w leczeniu B ALL”.

#### Liczba pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego

W oszacowaniu liczby pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego wykorzystano odsetek pacjentów z całkowitą remisją, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, gdy remisja trwała  $> 12$  mies., odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii, odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby po drugiej linii leczenia, odsetek pacjentów z nawrotem choroby po drugiej linii leczenia, odsetek pacjentów z opornością na drugą linię leczenia oraz odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia.

Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała  $> 12$  mies. oszacowano na podstawie danych PALG i jest równy [REDACTED]. Odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie choroby zastosowano kolejną linię aktywnego leczenia (94,3%) oraz odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii terapii (45,2%) przyjęto na podstawie danych z publikacji Oriol 2010.

<sup>11</sup> Seferyńska I, Warzocha K. (2014) 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). 5(2):162–172.

<sup>12</sup> Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/191/AWA/191\\_AWA\\_OT\\_4351\\_32\\_Blinicyto\\_17.11.2016.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AWA/191_AWA_OT_4351_32_Blinicyto_17.11.2016.pdf)

<sup>13</sup> Książka abstraktów. XXXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Katowice, 14-16 września 2023 r., [https://pthit2023.pl/static/sites/m9z3l\\_xxxi\\_zjazd\\_polsk\\_tow\\_2023/XXXI-Zjazd-PTHIT-ksiazka-abstraktow.pdf](https://pthit2023.pl/static/sites/m9z3l_xxxi_zjazd_polsk_tow_2023/XXXI-Zjazd-PTHIT-ksiazka-abstraktow.pdf)



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45 Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – prognozowana liczebność populacji docelowej**

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło założenia
Liczba pacjentów z B-ALL $\geq$ 26 lat	-	84		Seferyńska 2014 Seferyńska 2014 Opinia Eksperta
Liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję				Dane PALG
Liczba pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała > 12 mies.				Dane PALG Oriol 2010
Skumulowana liczba pacjentów leczonych w kolejnej linii	94,3%			Oriol 2010
Skumulowana liczba pacjentów, u których w drugiej linii leczenia uzyskano remisję	45,2%			Oriol 2010
Skumulowana liczba pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po terapii w drugiej linii leczenia (A)	51,8%			Oriol 2010
Skumulowana liczba pacjentów z opornością na drugą linię leczenia (B)	54,8%			Oriol 2010
<b>Populacja</b>				
Liczba pacjentów w wieku $\geq$ 26 lat z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego (A+B)**				-
Liczba nowych pacjentów z B-ALL $\geq$ 26 lat z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała $\leq$ 12 miesięcy (populacja Ph-)				-
Liczba nowych pacjentów $\geq$ 26 lat z oporną B-ALL (populacja Ph-)				-
<b>Populacja docelowa</b>				-

\* wszyscy pacjenci (pacjenci z populacji Ph- | pacjenci z populacji Ph+)

\*\* oszacowania dla wyszczególnionej subpopulacji przeprowadzono w dwóch wariantach: 1. dla I roku horyzontu czasowego analizy oszacowano skumulowaną liczbę pacjentów uwzględniającą pacjentów zdiagnozowanych w latach poprzednich i nadal żyjących w danym roku; 2. dla II roku horyzontu czasowego analizy uwzględniono wyłącznie pacjentów zdiagnozowanych w tym roku – założono, że wszyscy pacjenci zdiagnozowani w latach poprzednich w sytuacji refundacji preparatu Tecartus w analizowanym wskazaniu otrzymają to leczenie, jak tylko będzie to możliwe, a więc w I roku horyzontu analizy.

**Tabela 46 Udziały schematów leczenia w populacji docelowej – scenariusz nowy**

Terapia	I rok*		II rok	
	pacjenci z populacji Ph-	pacjenci z populacji Ph+	pacjenci z populacji Ph-	pacjenci z populacji Ph+
BREX				
BLINA				
PONA				
INO				
ST				
Razem				



Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 48 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów*	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt Tecartus	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt Tecartus	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt Tecartus	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, [redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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/?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych literaturowych i [redacted]. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w 2-letnim horyzontie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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/?	[redacted] Należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca oparł założenia [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		[redacted] co wiąże się z niepewnością. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W ramach analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla terapii lekiem Tecartus jest: blinatumomab (BLINA), inotuzumab ozogamycyny (INO), ponatynib (PONA) i chemioterapia standardowa (ST). [redacted] Zgodnie z opinią prof. Lidii Gil we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: chemioterapię (schemat FLAM) (20%), blinatumomab (30%), inotuzumab (30%) oraz allo-HSCT (20%). Zgodnie z opinią dr hab. Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: chemioterapię standardową (30%), przeciwciała bispecyficzne (50%) oraz transplantację szpiku (20%). W przypadku objęcia refundacją Tecartus zmniejszy się odsetek pacjentów stosujących chemioterapię standardową oraz przeciwciała bispecyficzne, co jest spójne z założeniami wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Tecartus od 1 września 2023 r. podlega refundacji w ramach programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). zgodnie z pismem NFZ opiniującym wniosek refundacyjny dla leku Tecartus zamieszczono informację, że: „Mając na uwadze, że lek Tecartus w ramach programu lekowego B.12.FM został objęty refundacją od 1 września 2023 r., Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia nie posiada aktualnie danych sprawozdawczych w tym zakresie.”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z ChPL Tecartus: „Každy worek do infuzji produktu Tecartus przeznaczony dla określonego pacjenta zawiera breksukabtagen autoleucel w stężeniu zależnym od serii autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie (...) Produkt leczniczy zapakowany jest w jeden worek do infuzji zawierający dyspersję komórek do infuzji w docelowej dawce (...)” [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Tecartus ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1226.2 Breksukabtagen autoleucel. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- W ramach przeprowadzonych prac nie odnaleziono aktualnych danych epidemiologicznych odnośnie zachorowalności na ALL wśród pacjentów  $\geq 26$  lat w Polsce. Obliczenia wykonano w oparciu o dane z rejestru PALG prezentowane w publikacji Seferyńska 2014 z lat 2004–2010. [redacted]

[redacted]. Parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

#### Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych literaturowych i [redacted].

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że: „dane z polskiego rejestru pacjentów z ALL należą do najbardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej.”

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane literaturowe (dane epidemiologiczne dotyczących nowych zachorowań na B-ALL w Polsce (rejestr PALG), dane z badań epidemiologicznych (m.in rejestr szwedzki pacjentów z ALL, rejestr PALG) oraz [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie [redacted]. Wartości te stanowią również liczebność populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Według pozyskanych danych NFZ w ramach programu lekowego B.65 w 2022 r. leczonych było ogółem 191 pacjentów i 137 pacjentów w I. połowie 2023 r.

W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie: od prof. dr hab. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii oraz od dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez ekspertki wynosi 30-50 pacjentów.

Wnioskodawca dokonał oszacowań wymagających wielu dodatkowych założeń i zawężeń. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Niemniej należy podkreślić, że dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane przedstawione przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone.

- Do określenia odsetków wykorzystywanych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej w pierwszej kolejności stosowano dane polskie z rejestru PALG. W przypadku braku danych polskich posłużyto się danymi zagranicznymi z publikacji Oriol 2010. W odniesieniu do parametrów wykorzystywanych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono analizy wrażliwości.
- Na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było określenie odsetka pacjentów z nawrotem choroby w przypadku gdy remisja trwała  $\leq 12$  miesięcy lub  $> 12$  miesięcy. Ze względu na brak odpowiednich danych w obliczeniach wykorzystano dane odnośnie przeżycia bez wznowy choroby do dwóch lat (dane PALG) oraz dane odnośnie liczby pacjentów z remisją trwającą do roku, od roku do dwóch lat i powyżej dwóch lat (dane z Oriol 2310). Przeprowadzono analizy wrażliwości dla tego parametru.
- Prognozowane rozpowszechnienie BREX w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii Eksperta. W obliczeniach założono, że rozpowszechnienie BREX w I roku refundacji będzie równe połowie zakładanego docelowego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej. Przeprowadzono analizy wrażliwości w odniesieniu do przewidywanego docelowego rozpowszechnienia wskazanego przez Eksperta.

**Komentarz analityków Agencji:** Rozpowszechnienie BREX w scenariuszu nowym przyjęto [redacted] z wnioskodawcą, należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca oparł założenia na opinii [redacted] co wiąże się z niepewnością. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dotyczące rozpowszechnienia leku Tecartus w scenariuszu nowym analizy. Przyjęcie alternatywnych wartości tj.: mniejszego rozpowszechnienia 1. rok: 25%, 2 rok: 50% wiąże się [redacted]. Natomiast przyjęcie większego rozpowszechnienia leku Tecartus tj.: 1 rok: 35%, 2 rok: 70% wydatki inkrementalne [redacted]. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnego źródła danych.

- Prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie kosztów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia danych wejściowych analizy wrażliwości (AW) oraz brak możliwości modyfikacji parametrów AW.

**6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą 18 parametrów:

- roczna liczba nowych zachorowań na ALL wśród pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat – 77 / 94;
- odsetek pacjentów z postacią B komórkową wśród pacjentów z ALL – 68,0% / 83,0%;
- odsetek pacjentów z pierwotną opornością – 11,0% / 0,0%;
- odsetek pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia wśród pacjentów z opornością – 85,8%;
- odsetek pacjentów z remisją choroby – 80,0% / 100,0%;
- odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała  $\leq 12$  miesięcy – 15,3% / 35,3%;
- odsetek pacjentów z nawrotem choroby w przypadku, gdy remisja trwała  $> 12$  miesięcy<sup>14</sup> – 14,3% / 34,3%;
- odsetek pacjentów, u których po pierwszym nawrocie choroby zastosowano kolejną linię leczenia – 100,0%;
- odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję po drugiej linii leczenia – 35,2% / 55,2%;
- odsetek pacjentów z nawrotem choroby po uzyskaniu drugiej remisji – 41,8% / 61,8%;
- rozpowszechnienie leku Tecartus w scenariuszu nowym – 1. rok: 25%, 2 rok: 50% lub 1 rok: 35%, 2 rok: 70%;
- koszt podania INO – 2 394,66 PLN;
- koszt podania BLINA – 7 893,52 PLN, 2 660,74 PLN<sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</sup>;
- koszt podania PONA – 40,79 PLN;
- koszt terapii pomostowej przed infuzją BREX – 140 448,57 PLN;
- perspektywa analizy: NFZ + pacjent;
- koszt terapii z zastosowaniem ST – 4 308,95 PLN / 10 290,98 PLN;
- koszt leczenia po progresji choroby – BREX: 95 643,84 PLN / INO: 50 421,00 PLN / ST: 95 643,84 PLN / BLINA: 88 086,81 PLN / PONA: 77 185,54 PLN.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w Aneksie 1.2 i 1.3 BIA wnioskodawcy.

**6.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

<sup>14</sup> zgodnie z BIA wnioskodawcy, poniższy wariant stanowi jednocześnie wariant minimalny i maksymalny AW

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet została oparta o założenia i modelowanie analizy ekonomicznej. Tym samym ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet. Ponadto należy podkreślić oparcie części oszacowań populacji oraz zmian w rynku [REDACTED]. Niemniej należy podkreślić, że dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane przedstawione przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego.

W analizie zaproponowano obniżenie realnej ceny refundowanych leków w leczeniu zamkniętym o 10% w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej (w obliczeniach uwzględniono: omalizumab (Xolair), tocilizumab (RoActemra) oraz wedolizumab (Entyvio).

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### **Uwagi ekspertów klinicznych:**

Eksperci ankietowani przez AOTMiT nie zgłosili uwag do treści proponowanego programu lekowego.

### **Uwagi analityków Agencji:**

Brak.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) 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>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.05.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Tecartus i brexucabtagene autoleucel.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje poniższych organizacji: NICE z 2023 r., CADTH z 2023 r., IQWiG z 2022 r., HAS z 2023 r. oraz SMC z 2023 r.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2023 określono szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do leczenia lekiem Tecartus. W przypadku obecności mutacji w chromosomie Ph wymagane jest przebycie wcześniejszej terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych, wykazanie niepowodzenia po zastosowaniu co najmniej 1 inhibitora II generacji, brak kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub nietolerancja wobec takiej terapii. W przypadku braku obecności mutacji w chromosomie Ph nie określono dodatkowych warunków refundacji (szczegółowe kryteria włączenia określone w *Managed Access Agreement* przedstawiono w tabeli poniżej). W rekomendacji podkreślono niedojrzałość danych w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz ograniczenia analizy ekonomicznej.

W pozytywnej rekomendacji SMC 2023 podkreślono liczne niepewności związane z zakresem dowodów naukowych (m.in.: brak badań bezpośrednio porównujących BREX z obranymi komparatorami oraz ograniczenia związane z przeprowadzonym porównaniem MAIC) oraz analizą ekonomiczną (m.in.: oparcie AE na wynikach porównania pośredniego i niedojrzałość danych). Pomimo wskazanych niepewności i ograniczeń, ze względu na status leku sierocego, Komitet SMC zatwierdził Tecartus do stosowania w Szkocji.

W niemieckiej rekomendacji IQWiG z 2022 r. przeprowadzono ocenę dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny w zakresie potencjalnej docelowej liczby pacjentów i kosztów ponoszonych w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Agencja IQWiG uznała, że udowodniono dodatkową korzyść kliniczną.

Francuska komisja HAS w 2023 r. zarekomendowała stosowanie BREX w terapii osób w wieku  $\geq 26$  lat z oporną lub nawrotową B-ALL po przebyciu  $\geq 2$  linii leczenia, jednocześnie zaznaczając, że dostępne dowody są niewystarczające, aby uzasadnić korzyść kliniczną terapii BREX w innych populacjach. Zwrócono uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących BREX z komparatorami, zwrócono również uwagę na ograniczenia metodologiczne badania ZUMA-3. Komisja stwierdziła, że dokona ponownej oceny preparatu Tecartus po 5 latach.

Ocenę w Kanadzie (CADTH 2023) przeprowadzono dla populacji szerszej niż wnioskowana w ramach niniejszej AWA (ocena dotyczyła populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat). W pozytywnej rekomendacji podkreślono brak efektywności kosztowej i konieczność obniżenia ceny. Komitet CADTH stwierdził, że ze względu na ograniczenia porównania MAIC i badania SCHOLAR-3 komitet CADTH nie był w stanie wyciągnąć wniosków na temat porównawczej skuteczności BREX względem komparatorów. Podkreślono również niedojrzałość danych (zarówno w kontekście analizy klinicznej, jak i ekonomicznej). Dodatkowo w przypadku obecności mutacji w chromosomie Ph wymagane jest wykazywanie oporności lub nawrotu choroby po przebyciu terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywanie nietolerancji wobec terapii tymi inhibitorami. W przypadku braku obecności mutacji w chromosomie Ph nie określono warunków refundacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>NICE 2023</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Leczenie pacjentów w wieku <math>\geq 26</math> lat z oporną lub nawrotową B-ALL</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia kryteriów opisanych w <i>Managed Access Agreement</i> (poniżej zaprezentowano najważniejsze, wybrane kryteria włączenia):</b></p> <p><u>W przypadku obecności mutacji w chromosomie Ph</u> wymagane jest przebycie wcześniejszej terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych, wykazywanie niepowodzenia po zastosowaniu co najmniej 1 inhibitora II generacji, niekwalifikowanie się do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywanie nietolerancji wobec takiej terapii.</p> <p><u>W przypadku braku obecności mutacji w chromosomie Ph</u> brak dodatkowych warunków refundacji.</p> <p>Pacjent spełnia jeden z poniższych scenariuszy klinicznych odnoszących się do definicji nawrotowej lub opornej na leczenie ALL.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>u pacjenta występuje pierwotna choroba oporna na leczenie, tj. nie uzyskano całkowitej remisji po 2 cyklach standardowej chemioterapii w przypadku nowo zdiagnozowanej ALL lub,</li> <li>u pacjenta występuje nawrót szpikowy (ang. bone marrow relapse) po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych w pierwszej remisji i minęły co najmniej 3 miesiące od allogenicznego SCT, bez aktywnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) wymagającej leczenia systemowego lub,</li> <li>u pacjenta występuje nawrót szpikowy po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych w drugiej remisji i minęły co najmniej 3 miesiące od allogenicznego SCT bez GvHD wymagającej leczenia systemowego lub,</li> <li>u pacjenta występuje pierwszy nawrót szpikowy po remisji trwającej 12 miesięcy lub krócej (nie miał SCT) lub</li> <li>pacjent jest oporny na leczenie lub wystąpił nawrót po drugiej lub większej liczbie linii chemioterapii/przeciwciału monoklonalnego (nie miał SCT) lub,</li> <li>przeżyta choroba i brak kwalifikacji do allogenicznego SCT z powodu chorób współistniejących (ale nadal kwalifikujący się do leczenia komórkami CAR-T autoleucelem breksukabtagenu) lub przeciwwskazanie do allogenicznego kondycjonowania SCT lub brak odpowiedniego dawcy.</li> </ol> <p>Komitet zwrócił uwagę na niedojrzałość danych w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nawrotu choroby.</p> <p>W raporcie NICE <i>Managed Access Agreement</i> oszacowano, że populacja docelowa wyniesie może, w I. roku: 31 pacjentów, w II. roku 57 i w III. roku 75 pacjentów.</p> <p>Jako komparatory obrano: FLAG-IDA (fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i idarubicyna), inotuzumab, blinatumomab i inhibitory kinazy tyrozynowej (ponatynib). W oparciu o porady kliniczne firma dostosowała listę komparatorów i podzieliła je na kategorie według grup leczenia: ogólna populacja (niezależnie od statusu chromosomu Philadelphia), wynik negatywny pod względem chromosomu Philadelphia i wynik pozytywny pod względem chromosomu Philadelphia. Eksperti kliniczni wyjaśnili, że chemioterapia oparta na FLAG-IDA jest rzadko stosowana w Wielkiej Brytanii ze względu na jej toksyczność, słabą tolerancję i słabe wyniki.</p> <p>Jako dowody naukowe przedstawiono: analizę MAIC, zestawienie wyników i porównanie pośrednie z dopasowaniem historycznej grupy kontrolnej (SCHOLAR-3).</p> <p><u>Analiza ekonomiczna:</u></p> <p>Komisja odnotowała wysoki poziom niepewności, w szczególności związany z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szacunkami skuteczności klinicznej i założeniem wyleczenia;</li> <li>wskaźnikami śmiertelności długoterminowej w porównaniu z populacją ogólną;</li> <li>długoterminową jakością życia w porównaniu z populacją ogólną.</li> </ul> <p>Uznano, że lek Tecartus spełnia kryteria uznania go za lek przedłużający życie u schyłku życia.</p>
<p><b>IQWiG 2022</b> <b>(Niemcy)</b></p>		<p><b>Rekomendacja pozytywna – udowodniono dodatkową korzyść kliniczną</b></p> <p>Przeprowadzono ocenę dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, tj. ocenę informacji odnośnie do potencjalnej docelowej liczby pacjentów i kosztów w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego zawartych w dokumentacji firmy farmaceutycznej – udowodniono dodatkową korzyść kliniczną.</p> <p>Określono, że liczebność populacji docelowej może wynieść 81-153 pacjentów w ciągu roku.</p>
<p><b>SMC 2023</b> <b>(Szkocja)</b></p>		<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Jako ograniczenia analizy klinicznej wskazano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak badań bezpośrednio porównujących BREX z obranymi komparatorami – podkreślono znaczną heterogeniczność metodologiczną pomiędzy włączonymi do porównań pośrednich badaniami;</li> <li>w ramach analizy MAIC porównano tylko dwa punkty końcowe;</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>wielkość i kierunek błędu systematycznego zarówno w zestawieniu wyników, jak i analizie MAIC są niejasne;</li> </ul> <p>Ze względu na ograniczenia AKL wnioski i wyniki wyciągnięte z porównań MAIC i zestawienia wyników są wysoce niepewne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwrócono również uwagę na ograniczenia badania ZUMA-3 – otwarty projekt badania ZUMA-3, mała wielkość próby i niejednorodna populacja powodują niepewność co do wielkości efektu leczenia oraz możliwości uogólnienia wyników i wniosków dotyczących jakości życia.</li> <li>Wpływ kolejnych terapii na wyniki jest trudny do oceny, a długoterminowa skuteczność BREX jest trudna do interpretacji ze względu na zakłócający wpływ allo-SCT.</li> <li>U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali blinatumomab lub inotuzumab, wykazano liczbowo niższy odsetek odpowiedzi w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi. Jednakże, biorąc pod uwagę małą liczebność próby, wyniki analizy podgrup należy interpretować z ostrożnością.</li> </ul> <p><u>Analiza ekonomiczna</u></p> <p>Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym (57-letnim). Jako komparatory dla BREX obrano inotuzumab i schemat FLAG-IDA. Wyniki przedstawiono także dla dwóch subpopulacji, w których zastosowano różne komparatory. Do subpopulacji Ph- włączono blinatumomab jako dodatkowy komparator, natomiast do subpopulacji Ph+ włączono ponatynib.</p> <p><u>Jako ograniczenia AE wskazano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oparcie AE na wynikach porównania pośredniego,</li> <li>niedojrzałość danych,</li> <li>w modelu zakładano, że wszyscy pacjenci żyjący 3 lata po rozpoczęciu leczenia zostali wyleczeni i doświadczyli długotrwałego przeżycia, nawet ci w zaawansowanym stanie choroby. Założenie to mogło zafałszować wyniki na korzyść BREX. Wybór momentu wyleczenia po 3 latach był źródłem niepewności, a niektóre opinie kliniczne otrzymane przez SMC sugerowały, że właściwy mógł być późniejszy moment wyleczenia. Scenariusze zakładające czas trwałego wyleczenia późniejszy niż 3 lata prowadziły do wzrostu współczynnika efektywności kosztowej.</li> </ul> <p>Ze względu na status leku sierocego Komitet SMC jest w stanie zaakceptować niepewności związane z analizą ekonomiczną.</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu <i>patient and clinician engagement</i> oraz po zastosowaniu odpowiednich modyfikatorów Komitet SMC zatwierdził Tecartus do stosowania w Szkoci.</p>
HAS 2023 (Francja)	Leczenie pacjentów w wieku $\geq 26$ lat z oporną lub nawrotową B-ALL po przebyciu $\geq 2$ linii leczenia	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Rekomenduje się stosowanie BREX w terapii osób w wieku <math>\geq 26</math> lat z oporną lub nawrotową B-ALL po przebyciu <math>\geq 2</math> linii leczenia, jednocześnie zaznaczając, że dostępne dowody są niewystarczające, aby uzasadnić korzyść kliniczną terapii BREX w innych populacjach.</p> <p>Biorąc pod uwagę niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa oraz złożoność procesu leczenia (od kwalifikacji pacjenta, przez leukaferzę do ponownego podania limfocytów CAR-T i monitorowanie po leczeniu, perfuzję), Komisja HAS zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dane wymagane przez EMA w ramach warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (dane monitorujące z badania ZUMA-3 oraz wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego na podstawie danych z rejestru EBMT);</li> <li>dane z wyczerpującego zbioru pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Tecartus (brexucabtagene autoleucel), w tym w ramach systemu wczesnego dostępu, na podstawie francuskiego badania DESCAR-T wspólnego dla leków opartych na limfocytach CAR T.</li> </ul> <p>Komisja dokona ponownej oceny preparatu Tecartus na podstawie danych wymaganych powyżej i dokona ponownej oceny po 5 latach.</p> <p>W rekomendacji podkreślono również brak badań bezpośrednio porównujących BREX z komparatorami, zwrócono również uwagę na ograniczenia badania ZUMA-3 (nie porównawczy charakter, znaczną heterogeniczność pacjentów pod względem charakterystyki choroby i liczby otrzymanych wcześniej terapii (przeszczep alloSCT, B-ALL Ph + i Ph -).</p> <p>Populację docelową oszacowano na max. 60 pacjentów.</p>
CADTH 2023 (Kanada)	Leczenie pacjentów w wieku $\geq 18$ lat z oporną lub nawrotową B-ALL	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>W przypadku obecności mutacji w chromosomie Ph wymagane jest wykazywanie oporności lub nawrotu choroby po przebyciu terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywanie nietolerancji wobec terapii tymi inhibitorami.</p> <p>W przypadku braku obecności mutacji w chromosomie Ph brak dodatkowych warunków refundacji.</p> <p>W oparciu o ocenę modelu ekonomicznego, Tecartus nie stanowi dodatkowej wartości dla publicznego systemu opieki zdrowotnej. Podkreślono konieczność obniżenia ceny.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Analiza kliniczna</u></p> <p>Komitet CADTH stwierdził, że na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę analizy MAIC nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących korzyści w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących BREX ze względu na ograniczenia metodologiczne (np. niejednorodność, brak możliwości dostosowania wszystkich czynników prognostycznych, mała wielkość próby, mała baza dowodów), co powoduje istotne ryzyko stronniczości wyników.</p> <p>Podobnie dane z badania SCHOLAR-3 sugerują, że wskaźnik odpowiedzi (tj. całkowita remisja) u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-3 był wyższy niż obserwowany u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie w badaniach historycznych. Stwierdzono, że wnioski statystyczne płynące z wyników badania SCHOLAR-3 mają niską wiarygodność i trafność.</p> <p>Ze względu na ograniczenia badania MAIC i SCHOLAR-3 komitet CADTH nie był w stanie wyciągnąć wniosków na temat porównawczej skuteczności BREX w porównaniu z komparatorami w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ALL z prekursorami limfocytów B.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na niedojrzałość danych w zakresie przeżycia całkowitego.</p> <p><u>Analiza ekonomiczna</u></p> <p>Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywnym (59-letnim) horyzoncie czasowym. Wartość parametru ICER wyniosła: \$58,178/QALY (230 425,60 PLN/QALY<sup>15</sup>, BREX vs chemioterapia standardowa).</p> <p>Jako ograniczenia AE wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oparcie AE na wynikach porównania pośredniego,</li> <li>• niedojrzałość danych,</li> <li>• według ekspertów klinicznych, z którymi konsultowało się CADTH, wybór przez wnioskodawcę ekstrapolacji OS dla BREX przeszacował przeżycie długoterminowe. Ponadto szacunki OS wykazały wysoki stopień niepewności ze względu na niedojrzałość danych i wpływ kolejnych terapii, w tym częstości leczenia alloSCT.</li> <li>• czas trwania leczenia uwzględniono w modelu, wykorzystując średni czas leczenia blinatumomabem i ponatynibem, natomiast maksymalną liczbę cykli zastosowano w przypadku inotuzumabu i chemioterapii ratunkowej. Stosowanie różnych podejść do uwzględnienia czasu trwania leczenia komparatorami utrudnia porównywalność kosztów nabycia leku i prawdopodobnie powoduje przeszacowanie kosztów inotuzumabu i chemioterapii ratunkowej.</li> </ul>

Skróty: AE – analiza ekonomiczna; AKL – analiza kliniczna; ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia); allo-SCT – przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cell transplantation); B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna B komórkowa (ang. B-cell acute lymphoblastic leukemia); BREX – breksukabtagen autoleucel; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CAR-T – terapia za pomocą genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T (ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell); chromosom Ph – chromosom Philadelphia; EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation; EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); FLAG-IDA - fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i idarubicyna; GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years); HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MAIC - porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); SCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation); SMC – Scottish Medicines Consortium

<sup>15</sup> 1 USD = 3,9607 PLN (kurs walut na dzień 05.06.2024 r.)





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.02.2024 r., znak PLR.4500.2178.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 29.02.2024 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> komórek, 1 worek 68 ml, kod GTIN: 05909991460662

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Ostre białaczki (ALL) / chłoniaki limfoblastyczne (LBL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów linii limfocytów B lub T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) węzły chłonne i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL]). Jeśli stopień nacieczenia szpiku jest niższy niż 20%, to zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego (obie choroby wg WHO są uważane za tę samą jednostkę chorobową).

*Wyniki leczenia zależą od charakterystyki biologicznej choroby, stanu i wieku pacjenta oraz od intensywności leczenia. Postać 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%. Długoletnie przeżycie uzyskuje się u >50% dorosłych chorych na ALL Ph–. U chorych w wieku <35 lat przeżywalność jest większa, a w wieku >55 lat – mniejsza. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).*

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla breksukabtagenu autoleucel (Brex) wskazał (w zależności od obecności mutacji w chromosomie Ph: inotuzumab ozogamycyny (INO) (Ph + / -), blinatumomab (BLINA) (Ph-), inhibitor kinaz tyrozynowych: ponatynib (PONA) (Ph+) oraz chemioterapię standardową (Ph + / -).

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję: prof. dr hab. med. Lidia Gil oraz dr hab. n. med. prof. UZ Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus. Zgodnie z opinią prof. Lidii Gil we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: chemioterapię (schemat FLAM) (20%), blinatumomab (30%), inotuzumab (30%) oraz allo-HSCT (20%). Zgodnie z opinią dr hab. Katarzyny Brzeźniakiewicz-Janus we wnioskowanym wskazaniu aktualnie stosuje się: chemioterapię standardową (30%), przeciwciała bispecyficzne (50%) oraz transplantację szpiku (20%). W przypadku objęcia refundacją Tecartus zmniejszy się odsetek pacjentów stosujących chemioterapię standardową oraz przeciwciała biospecyficzne, co jest spójne z założeniami wnioskodawcy.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jednoramienne badanie kliniczne ZUMA-3 oceniające Brex stosowany wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia,
- badanie randomizowane INO-VATE oceniające INO i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia (22 publikacje),
- badanie z randomizacją TOWER oceniające BLINA i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem obecności chromosomu Philadelphia,

- badanie bez grupy kontrolnej PACE obejmujące ocenę stosowania ponatynibu wśród pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia.
- [REDAKTOWANE] wyniki porównania pośredniego BREX z poszczególnymi komparatorami (z BLINA, z INO oraz z chemioterapią standardową) przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą MAIC na podstawie wyników badania ZUMA-3 (BREX) oraz z badań randomizowanych TOWER (BLINA vs ST) oraz INO-VATE (INO vs ST),
- porównanie pośrednie z badania SCHOLAR-3 porównującego BREX względem standardu postępowania (SoC), obejmującego przekrój terapii stosowanych w ALL (BLINA, INO oraz chemioterapię standardową).

### Analiza skuteczności

#### BREX vs INO, BLINA, ST – porównanie MAIC



#### Zestawienie wyników – BREX (ZUMA-3) vs PONA (PACE)

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 23,1 mies. (faza II) (brak danych dotyczących okresu obserwacji). Natomiast po okresie obserwacji o medianie równej 6 mies. mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów przyjmujących ponatynib (w badaniu PACE) (populacja ITT) wyniosła 8 mies. Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów  $\geq 26$  lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 26,0 mies.

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów leczonych BREX w badaniu ZUMA-3 dla populacji ITT wyniosła 7,0 mies. (faza II, dane z raportu EMA). W badaniu PACE, po okresie obs. o medianie równej 6. mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby pacjentów stosujących PONA wyniosła 3 mies.

Natomiast w populacji mITT badania ZUMA-3 dla pacjentów  $\geq 26$  lat w najdłuższym okresie obserwacji 41,6 mies. (faza I+II) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 11,6 mies.

#### Zestawienie wyników – BREX (ZUMA-3) vs BLINA, ST (TOWER)

Po okresach obserwacji o medianach równych 41,6 mies. i 38,8 mies. remisję choroby w badaniu ZUMA-3 (populacja mITT) uzyskało kolejno 73% i 71% pacjentów. W badaniu TOWER (populacja ITT) po okresie obserwacji o medianie równej 11,7 mies. remisję osiągnęło 44% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 25% pacjentów przyjmujących ST. Wśród leczonych BREX mediana czasu trwania remisji wyniosła od 12,8 mies. dla fazy II badania oraz 20 mies. dla populacji obejmującej obie fazy badania, natomiast dla leczonych BLINA lub ST mediany czasu trwania remisji wyniosły 7,3 mies. i 4,6 mies.

#### Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD) – zestawienie wyników BREX (ZUMA-3) vs INO, BLINA, ST (INO-VATE, TOWER)

Po okresie obserwacji o medianie równej 16,4 mies. spośród chorych, u których uzyskano ogólną remisję całkowitą (CR +CRi) negatywną minimalnej choroby resztkowej (MRD) osiągnęło 97% pacjentów leczonych BREX (populacja mITT, faza II badania). W przypadku komparatorów negatywną MRD uzyskano u: 78% pacjentów stosujących INO (populacja ITT), 62% pacjentów stosujących BLINA (populacja ITT) i 49% pacjentów stosujących ST (w badaniu TOWER) i 32% (z CR w badaniu INO-VATE) (populacja ITT).

#### Jakość życia – zestawienie wyników BREX (ZUMA-3) vs INO, ST (INO-VATE)

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L z zastosowaniem wartości liczbowych opisujących stan zdrowia pacjenta (ang. *index score*) oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*). Pomiar przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, a następnie w 28. dniu oraz w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia.

Jakość życia wśród pacjentów leczonych INO i ST w badaniu INO-VATE mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Jedyny dostępny wynik dot. oceny jakości życia w badaniu INO-VATE (dla INO i ST) odnosił się pomiaru w 2. mies. terapii.

Poprawę jakości życia odnotowano u pacjentów stosujących BREX w badaniu ZUMA-3, jak i u pacjentów stosujących INO w badaniu INO-VATE. Natomiast u pacjentów stosujących ST w badaniu INO-VATE nie wykazano zmiany w średniej ocenie jakości życia względem wartości wyjściowej w 2. mies. terapii.

#### Porównanie pośrednie z przekrojem terapii – BREX (ZUMA-3) vs ST (SCHOLAR-3)

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie BREX w porównaniu do terapii standardowej związane było z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem: wydłużenia przeżycia całkowitego, wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby i uzyskania remisji choroby.

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

W badaniu ZUMA-3 odnotowano łącznie 20 zgonów (36%) w tym 13 zgonów z powodu progresji (24%) oraz 10 zgonów, które zostały uznane za związane z AE (18%).

W badaniu INO-VATE odnotowano 131 zgonów (79,9%) wśród pacjentów stosujących inotuzumab (INO) oraz 126 (88,1%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W badaniu TOWER odnotowano 164 (60,5%) zgony wśród pacjentów stosujących blinatumomab (BLINA) oraz 87 (64,9%) wśród pacjentów stosujących chemioterapię standardową (ST). W trakcie badania PACE (dla ponatynibu) wystąpiło łącznie 56 zgonów (u 12% wszystkich pacjentów włączonych do badania) – brak dokładnych danych w podziale na subpopulacje.

W ramach fazy II badania ZUMA-3 wystąpienie CRS odnotowano u 89% pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne u 60% pacjentów. CRS  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 24% chorych, a zdarzenia neurologiczne  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 25% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 95% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 91% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 87% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 97% i 92% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE)  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%), niedokrwistość (49%) oraz zmniejszona liczba płytek we krwi (31%).

Dla populacji leczonej INO w ramach badania INO-VATE najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były neutrofilia (47%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (41%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były gorączka neutropeniczna (21%) oraz niedokrwistość (20%). W populacji leczonej ST najczęstszymi AE  $\geq 3$ . stopnia były: trombocytopenia (28-59%), gorączka neutropeniczna (35-54%), niedokrwistość (35-44%) i neutropenia (27-44%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi AE  $> 3$ . stopnia były neutropenia (22%) niedokrwistość (19%) i trombocytopenia (19%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 89% przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 70% pacjentów przyjmujących INO w badaniu INO-VATE, 54% pacjentów przyjmujących BLINA w badaniu TOWER oraz 80% i 72% pacjentów przyjmujących chemioterapię standardową w badaniach INO-VATE i TOWER.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE)  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: gorączka (36%), niedociśnienie (29%) oraz niedotlenienie (20%), natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: neutropenię (36%), trombocytopenię (24%) oraz leukopenię (18%). W populacji leczonej ST najczęstszymi TRAE w badaniu INO-VATE były: gorączka neutropeniczna (46%), trombocytopenia (41%) i neutropenia (38%). Natomiast u pacjentów leczonych PONA w ramach badania PACE najczęstszymi TRAE były: neutropenia (12%) i niedokrwistość (12%). W badaniu TOWER (BLINA, ST) nie raportowano poszczególnych TRAE.

Ciężkie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia (SAE) odnotowano u 73% pacjentów przyjmujących BREX w badaniu ZUMA-3, 50% pacjentów przyjmujących INO oraz 50% pacjentów przyjmujących ST w badaniu INO-VATE. W badaniu TOWER SAE ogółem odnotowano u 52% pacjentów przyjmujących BLINA oraz 45% pacjentów przyjmujących ST.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE  $\geq 3$ . stopnia w badaniu ZUMA-3 należały: niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%). W przypadku pacjentów otrzymujących INO w badaniu INO-VATE najczęściej odnotowywano: gorączkę neutropeniczną (12%) i chorobę zarostową żył wątrobowych (12%). W populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi SAE  $\geq 3$ . stopnia były:

gorączka neutropeniczna (9%) i gorączka (6%). W populacji leczonej ST najczęstszymi SAE  $\geq 3$ . stopnia były: gorączka neutropeniczna (11–19%) i sepsa (6–7%).

### **Badania rzeczywistej praktyki klinicznej**

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa Tecartus w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączono dodatkowo badania dostępne w formie abstraktów konferencyjnych (badania niespełniające kryteriów włączenia ze względu na brak publikacji pełnotekstowych): ROCCA (Roloff 2023, Lin 2024, Muhsen 2024, Lin 2023, Kopmar 2023), CIBMTR (Bezerra 2023) i GRAALL/DESCAR-T (Rabian 2023). Do wszystkich trzech badań włączano pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  lat) z oporną lub nawrotową B-ALL.

#### ROCCA

Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,4 mies. Do badania włączono 152 pacjentów w latach 2021-2023. Mediana wieku pacjentów wyniosła 46 lat. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Remisję choroby uzyskano u 120 na 133 pacjentów (90%). Mediana czasu trwania remisji nie została osiągnięta, natomiast estymowany 6-mies. DoR wyniósł 70%, a estymowany 12-mies DoR: 62%. Mediana PFS wyniosła 8.6 mies. (estymowany 6-mies. PFS: 70%, estymowany 12-mies PFS: 62%). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15.6 mies. (estymowany 6-mies. OS: 81% , estymowany 12-mies OS: 63%). Wystąpienie CRS odnotowano u 82% pacjentów.

#### CIBMTR

Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,9 mies. Do badania włączono 138 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wyniosła 43 lata. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 4 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Estymowany 6-mies. DoR wyniósł 70%, estymowany 6-mies. RFS: 53% a estymowany 6-mies. OS: 78%. Wystąpienie CRS odnotowano u 81% pacjentów. Remisję choroby uzyskano u 105 pacjentów (76%).

#### GRAALL/DESCAR-T

Mediana okresu obserwacji wyniosła 13 mies. Do badania włączono 80 pacjentów (z czego 64 pacjentów otrzymało infuzję BREX). Mediana wieku pacjentów wyniosła 43,5 roku. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3 – w badaniu ZUMA-3 mediana ta wynosiła 2. Remisję choroby uzyskano u 49 (77%) pacjentów. Mediana RFS wyniosła 12,9 mies. natomiast mediana OS: 15,6 mies. Wystąpienie CRS odnotowano u 77% pacjentów.

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących breksukabtagen autoleucel (BREX) z obranymi komparatorami umożliwiającymi przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji względem komparatora. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przedstawiono proste zestawienie wyników bez dopasowania (ang. naive comparison) oraz analizę MAIC. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego BREX względem chemioterapii standardowej pochodzące z publikacji Shah 2022. Wnioskodawca odnotował heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanej interwencji BREX – ZUMA-3 i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Tym samym wyniki należy klinicznie należy interpretować z ostrożnością.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus), w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) i analizę kosztów-efektywności (dla porównania z BLINA, INO i ST) i konsekwencji kosztów (dla porównania z PONA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami we wnioskowanej populacji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER.

[Redacted text block]



Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami:

- została przeprowadzona w oparciu o model globalny i część założeń z tego modelu nie została zaadoptowana do warunków polskich (np. schematy leczenia stosowane po progresji choroby, dopasowanie parametrów krzywych OS i EFS z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej dla pacjentów z Wielkiej Brytanii),
- w obliczeniach nie uwzględniono oddzielnej kategorii kosztowej dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W przypadku terapii z zastosowaniem preparatu Tecartus, BLINA oraz ST założono, że ewentualne zdarzenia niepożądane zaopatrywane są w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków,

w analizie podstawowej przyjęto, iż czas po jakim pacjent zostaje uznany za wyleczonego to 2 lata, w ramach analizy wrażliwości przyjęto okres 5 lat. Przyjęcie tego wariantu

w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej czas leczenia z zastosowaniem BLINA określono w oparciu o dane z badania TOWER, natomiast w ramach analizy wpływu na budżet założono, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia BLINA, zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi

Analiza wpływu na budżet została oparta o założenia i modelowanie analizy ekonomicznej. Tym samym ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet. Ponadto należy podkreślić oparcie części oszacowań populacji oraz zmian w rynku. Niemniej należy podkreślić, że dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane przedstawione przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspersi ankietowani przez AOTMiT nie zgłosili uwag do treści proponowanego programu lekowego.

Brak uwag analityków Agencji.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje poniższych organizacji: NICE z 2023 r., CADTH z 2023 r., IQWiG z 2022 r., HAS z 2023 r. oraz SMC z 2023 r.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2023 określono szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do leczenia lekiem Tecartus. W przypadku obecności mutacji w chromosomie Ph wymagane jest przebycie wcześniejszej terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych, wykazanie niepowodzenia po zastosowaniu co najmniej 1 inhibitora II generacji, brak kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub nietolerancja wobec takiej terapii. W przypadku braku obecności mutacji w chromosomie Ph nie określono dodatkowych warunków. W rekomendacji podkreślono niedojrzałość danych w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz ograniczenia analizy ekonomicznej.

W pozytywnej rekomendacji SMC 2023 podkreślono liczne niepewności związane z zakresem dowodów naukowych (m.in.: brak badań bezpośrednio porównujących BREX z obranymi komparatorami oraz ograniczenia związane z przeprowadzonym porównaniem MAIC) oraz analizą ekonomiczną (m.in.: oparcie AE na wynikach porównania pośredniego i niedojrzałość danych). Pomimo wskazanych niepewności i ograniczeń, ze względu na status leku sierocego, Komitet SMC zatwierdził Tecartus do stosowania w Szkocji.

W niemieckiej rekomendacji IQWiG z 2022 r. przeprowadzono ocenę dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny w zakresie potencjalnej docelowej liczby pacjentów i kosztów ponoszonych w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Agencja IQWiG uznała, że udowodniono dodatkową korzyść kliniczną.

Francuska komisja HAS w 2023 r. zarekomendowała stosowanie BREX w terapii osób w wieku  $\geq 26$  lat z oporną lub nawrotową B-ALL po przebyciu  $\geq 2$  linii leczenia, jednocześnie zaznaczając, że dostępne dowody są niewystarczające, aby uzasadnić korzyść kliniczną terapii BREX w innych populacjach. Zwrócono uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących BREX z komparatorami, zwrócono również uwagę na ograniczenia metodologiczne badania ZUMA-3. Komisja stwierdziła, że dokona ponownej oceny preparatu Tecartus po 5 latach.

Ocenę w Kanadzie (CADTH 2023) przeprowadzono dla populacji szerszej niż wnioskowana w ramach niniejszej AWA (ocena dotyczyła populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat). W pozytywnej rekomendacji podkreślono brak efektywności kosztowej i konieczność obniżenia ceny. Komitet CADTH stwierdził, że ze względu na ograniczenia porównania MAIC i badania SCHOLAR-3 komitet CADTH nie był w stanie wyciągnąć wniosków na temat porównawczej skuteczności BREX względem komparatorów. Podkreślono również niedojrzałość danych (zarówno w kontekście analizy klinicznej, jak i ekonomicznej). Dodatkowo w przypadku obecności mutacji w chromosomie Ph wymagane jest wykazywanie oporności lub nawrotu choroby po przebyciu terapii co najmniej 2 inhibitorami kinaz tyrozynowych lub wykazywanie nietolerancji wobec terapii tymi inhibitorami. W przypadku braku obecności mutacji w chromosomie Ph nie określono warunków refundacji.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Uwagi do całości analiz</b>		
<p><u>Wyjaśnienie:</u> (...) Zgodnie z Analizą Problemu Decyzyjnego Wnioskodawcy wytyczne kliniczne (PTOK oraz PALG) we wnioskowanym wskazaniu zalecają również m.in. schematy FLAG-IDA (fludarabina, arabinozyd cytozyny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów oraz idarubicyna), oraz hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat, cytarabina oraz rytuksymab).</p> <p>Z uwagi na powyższe należy uwzględnić w analizach jako komparator obok schematów chemioterapii, również pozostałe opcje oraz przedstawić odpowiednie analizy porównawcze w tym zakresie.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Czas trwania leczenia blinatumomabem (BLINA) przyjęty w analizie podstawowej określono na podstawie badania TOWER: tj. uwzględniono możliwość otrzymania przez pacjenta dodatkowych cykli leczenia w ramach leczenia podtrzymującego. Założenie to jest niezgodne z zapisami obowiązującego programu lekowego B.65, gdzie pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia BLINA. Wariant z dawkowaniem BLINA zgodnym z PL B.65 uwzględniono w analizie wrażliwości proszę o przyjęcie założenia zgodnego z zapisami PL B.65 w analizie podstawowej.</p> <p>Śmiertelność dla populacji ogólnej w modelu przyjęto na podstawie norm brytyjskich, normy polskie wykorzystano natomiast w ramach wariantu analizy wrażliwości. Proszę o uwzględnienie polskich danych w ramach obliczeń analizy podstawowej, natomiast norm brytyjskich w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Przyjęty dożywny horyzont czasowy w analizie podstawowej (52 lata) budzi poważne wątpliwości, biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu (48,24 lat) i oczekiwane przeżycie. Proszę o przyjęcie krótszego horyzontu czasowego w analizie podstawowej lub przedstawienie danych źródłowych potwierdzających przyjęte założenia. Niezbędne jest także uwzględnienie krótszych wariantów horyzontu czasowego w analizie wrażliwości z uwagi na stosowanie wnioskowanej technologii w kolejnych liniach leczenia i znaczne przeleczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dopasowanie parametrów krzywych OS i EFS (modele MCM) zostało wykonane przez autorów modelu globalnego z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej dla pacjentów z Wielkiej Brytanii. Proszę o uwzględnienie w analizie podstawowej danych polskich.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Oszacowania liczebności populacji docelowej zostały oparte na danych literaturowych, natomiast zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. oszacowania te należy przeprowadzić z uwzględnieniem danych epidemiologicznych.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie

## Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

ZUMA-3	Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. <i>The Lancet</i> 398(10299):491–502.
	Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, O'Dwyer KM, Holmes H, Arellano ML, Ghobadi A, Pagel JM, Lin Y, Cassaday RD, Park JH, Abedi M, i in. (2021) KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. <i>Blood</i> 138(1):11–22.
	Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan A, Baer MR, Donnellan WB, Carr-O'Dwyer KM, Holmes H, Arellano ML, Ghobadi A, Pagel JM, Lin Y, Cassaday RD, Park JH, Mardiros A, i in. (2019) End of phase I results of ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-X19, anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37(15_suppl):7006–7006.
	Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan A, Boissel N, Cassaday RD, Forcade E, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) Phase 2 results of the ZUMA-3 study evaluating KTE-X19, an antiCD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R BALL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39(15):.
	Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, i in. (2022) Subgroup analyses of KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) t-cell therapy, in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) in ZUMA-3.
	Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan A, Boissel N, Cassaday RD, Forcade E, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2022) Two-year follow-up of KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients (Pts) with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) in ZUMA-3. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16_suppl):7010–7010.
Shah BD, Solem C, Feng C, Maglinte GA, Wang WJ, Shen T, Masouleh BK, Houot R. (2022) Health-Related Quality of Life Among Refractory/Relapsed B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with KTE-X19: Phase 2 Results from Zuma-3 Trial. <i>Value in Health</i> 25(1):S238.	
INO-VATE	antarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbüget N, O'Brien SM, Jabbour E, Wang T, Liang White J, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. (2019) Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. <i>Cancer</i> 125(14):2474–2487.
	Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC, Marks DI. (2018) Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 124(10):2151–2160.
	Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Goekbuget N, O'Brien SM, Jabbour EJ, Wang T, White JL, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. (2017) Inotuzumab Ozogamicin (InO) Vs Standard of Care (SC) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Long-Term Results of the Phase 3 INO-VATE Study. <i>Blood</i> 130(Supplement 1):2574.
	EMA. (2017) Besponsa - CHMP assessment report. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ID893]. Committee Papers. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/documents/committee-papers-2">https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/documents/committee-papers-2</a>	
PACE	Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah Ch, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, i in. (2018) Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. <i>Blood</i> 132(4):393–404.
	EMA. (2013) Iclusig - CHMP assessment report. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
	NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. Committee Papers.
SCHOLAR-3	Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2022) Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. <i>Journal of Hematology &amp; Oncology</i> 15:170.
	Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2022) Updated Outcomes from the Historical Control Study SCHOLAR-3 Contextualizing ZUMA-3 Results of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL). <i>Blood</i> 140(Supplement 1):3158–3161.

<b>TOWER</b>	<p>Zhang X, Schuh AC, Cong Z, Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens JA, Stein AS, Franklin J, Li Y. (2019) Health-Related Quality of Life of Blinatumomab for Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER): A Subgroup Analysis By Prior Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 25(3, Supplement):S8–S9.</p> <p>EMA. (2018) Blincyto - CHMP assessment report. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a></p> <p>NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia- chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804]. <i>Committee Papers</i>. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/documents/committee-papers</a></p>
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>AHS 2023</b>	Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults, Effective Date: October 2023 Clinical Practice Guideline LYHE-005 – Version 3
<b>Europa 2024</b>	Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel, Nicola Gökbüget, Nicolas Boissel, Sabina Chiaretti, Hervé Dombret, Michael Doubek, Adele Fielding, Robin Foà, Sebastian Giebel, Dieter Hoelzer, Mathilde Hunault, David I. Marks, Giovanni Martinelli, Oliver Ottmann, Anita Rijnveld, Philippe Rousselot, Josep Ribera, Renato Bassan, <i>Blood</i> (2024) 143 (19): 1903–1930. <a href="https://doi.org/10.1182/blood.2023023568">https://doi.org/10.1182/blood.2023023568</a>
<b>ESMO 2024</b>	Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M. (2023) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia.
<b>NCCN 2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 4.2023 — February 05, 2024
<b>PTOK 2020</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne, Anna Czyż, Sebastian Giebel
<b>SITC 2020</b>	Boyiadzis MM, Aksentijevich I, Arber DA, Barrett J, Brentjens RJ, Brufsky J, Cortes J, Lima MD, Forman SJ, Fuchs EJ, Fukas LJ, Gore SD, Litzow MR, Miller JS, Pagel JM, i in. (2020) The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> 8(2):.
<b>Rekomendacje finansowe</b>	
<b>CADTH 2023</b>	CADTH. Brexucabtagene autoleucel. Dostęp: <a href="https://www.cadth.ca/brexucabtagene-autoleucel-0">https://www.cadth.ca/brexucabtagene-autoleucel-0</a> (05.06.2024).
<b>HAS 2023</b>	HAS. (2023) Évaluer les Technologies De Santé: Brexucabtagene autoleucel (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) – nouvelle(s) indication(s). Dostęp: <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20035_TECARTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20035_EPI763.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20035_TECARTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20035_EPI763.pdf</a> (05.06.2024).
<b>IQWiG 2022</b>	IQWiG. (2022) Dossierbewertung: Brexucabtagen-Autoleucel (akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dostęp: <a href="https://www.iqwig.de/download/g22-34_brexucabtagen-autoleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/g22-34_brexucabtagen-autoleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf</a> (05.06.2024).
<b>NICE 2023</b>	NICE. (2023) Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/chapter/1-Recommendations</a> (05.06.2024).
<b>NICE Managed Access Agreement</b>	NICE. (2023) Managed Access Agreement: Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over (TA893). Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/resources/managed-access-agreement-pdf-13064340925">https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/resources/managed-access-agreement-pdf-13064340925</a> (05.06.2024)
<b>SMC 2023</b>	SMC. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus). Dostęp: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brexucabtagene-autoleucel-tecartus-full-smc2548/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brexucabtagene-autoleucel-tecartus-full-smc2548/</a> (05.06.2024).
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Tecartus</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

## 13. Załączniki

1. [REDACTED], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza problemu decyzyjnego, HTA Consulting; wersja 2.0; Kraków, 18 kwietnia 2024 r.
2. [REDACTED], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza kliniczna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
3. [REDACTED], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza ekonomiczna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
4. [REDACTED], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza wpływu na budżet, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
5. [REDACTED], Breksukabtagen autoleucel (Tecartus) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej, Analiza racjonalizacyjna, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, 18 kwietnia 2024 r.;
6. Uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus breksukabtagen autoleucel, Odpowiedź na pismo znak: OT.423.1.13.2024.8.PZ, 18 kwietnia 2024 r.