



## Rekomendacja nr 61/2024

z dnia 17 czerwca 2024 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w programie lekowym B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” **na zaproponowanych warunkach.**

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.65 terapii typu CAR-T – breksukabtagenu autoleucelu [Brex] – dla innej populacji pacjentów (dorośli w wieku 26 lat i powyżej) niż aktualnie objęta refundacją tisagenlecleucel (do ukończenia 26. roku życia). Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne, refundowane opcje stanowią inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib dalej jako ST i ponatynib [PONA]) oraz przeciwciała monoklonalne (blinatumomab [BLINA] oraz inotuzumab ozogamycyny [INO]). Ponadto BREX od września 2023 roku jest finansowany w programie B.12.FM związanym z leczeniem chorych na chłoniaki złośliwe.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (Brex) opiera się na porównaniu pośrednim typu MAIC. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z ██████████, nie wykazano istotności statystycznej dla porównania z ████████. Ze względu na heterogeniczność metodyczną badań i ocenianych punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie porównań z PONA, przedstawiono jedynie zestawienie wyników z różnych okresów obserwacji.

Analiza użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazała, że Brex pomimo uwzględnienia propozycji RSS nie jest terapią efektywną kosztowo. Objęcie refundacją może skutkować wzrostem wydatków rzędu kilkunastu milionów rocznie.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie wskazują jednoznacznie na udowodnione dodatkowej korzyści ze stosowania Brex względem komparatorów (przedmiotem oceny IQWiG 2022 nie było zweryfikowanie dodatkowego efektu). W rekomendacjach zwrócono uwagę na znaczące ograniczenia wnioskowania o wielkości efektu terapeutycznego oraz brak możliwości wiarygodnych szacunków farmakoekonomicznych. Rekomendacje pozytywne zostały wydane w trybie specjalnym dla leków sierocych.

Prezes Agencji, mając na uwadze istotę problemu zdrowotnego uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych **po spełnieniu poniższych warunków:**

1. ujednoczenia i [redacted] w finansowanych programach lekowych;
2. mając na względzie rozszerzenie katalogu finansowanych wskazań dla breksukabtagenu autoleucel oraz znacząco wzrastające koszty ponoszone w programie B.65 uznaje się za zasadne wprowadzenie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika;
3. ze względu na niedojrzałość danych klinicznych, wprowadzenia monitorowania skuteczności leczenia (co 3 miesiące terapii), a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej - przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich dla obu finansowanych technologii.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tecartus, breksukabtagen autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 –  $2 \times 10^8$  komórek, 1 worek 68 ml, GTIN: 05909991460662, CZN [redacted] zł;

w części II programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

Przedmiotem jest udostępnienie BREX dla pacjentów w wieku 26 lat i powyżej, u których nie osiągnięto całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii lub odnotowano pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej  $\leq 12$  miesięcy lub drugi lub kolejny nawrót choroby lub doszło do nawrotu po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem BREX, a w przypadku potwierdzenia ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnym chromosomem Filadelfia doszło do nietolerancji lub niepowodzenia leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo u pacjenta są obecne przeciwwskazania do terapii TKI.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

#### **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) chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego (obie choroby wg WHO są uważane za tę samą jednostkę chorobową).

Według danych NFZ z lat 2014-2023 liczba pacjentów  $\geq 26$  lat z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C91.0 pozostaje na względnie stałym poziomie. W 2014 roku zidentyfikowano 1 237 takich pacjentów, natomiast w 2022 roku (ostatnim w pełni sprawozdanym) 1 293 pacjentów. Liczba pacjentów, u których wykonano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA lub od dawcy alternatywnego wykazuje tendencję wzrostową wynosząc 52 przypadki w 2014 roku oraz 88 przypadków w 2022 r.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- standardową chemioterapię (ST) lub inotuzumab ozogamycyny (INO), dla pacjentów z przeciwwskazaniami do TKI lub u osób, które przeszły nieskuteczne leczenie wszystkimi dostępnymi obecnie TKI;
- ponatynib (PONA), dla pacjentów 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 dazatynib;
- blinatumomab (BLINA), dla pacjentów z oporną/nawrotową B-ALL z potwierdzonym brakiem obecności chromosomu Philadelphia.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Finansowany od września 2023 r. tisagenlecleucel jest przeznaczony do stosowania w populacji do ukończenia 26 roku życia.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Breksukabtagen autoleucel to produkt leczniczy stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, zawierający 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecartus jest wskazany m.in. w leczeniu 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. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Breksukabtagen autoleucel jest od września 2023 roku finansowany w programie B.12.FM związanym z leczeniem chorych na chłoniaki złośliwe. Do końca 2023 roku lek podano jednemu pacjentowi.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Porównawcza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki porównania pośredniego BREX z poszczególnymi komparatorami (BLINA, INO oraz ST) 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). W przypadku PONA przedstawiono dane na podstawie badania PACE (zestawienie wyników). 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.

- ZUMA-3 – 71 pacjentów stosujących BREX, B-ALL, Ph+ odnotowano u 27%, 77% do 3 linii pozostałi leczeni w ramach 4. lub kolejnych. Mediana wieku 43 (zakres: 18–84), ok. 39% przeszło allo-HSCT przed rekrutacją do badania.
- INO-VATE – 326 pacjentów z B-ALL (164 osób w ramieniu INO i 162 pacjentów w ramieniu ST), z nawrotem lub opornością na leczenie, u których planowano wdrożenie pierwszej lub drugiej linii terapii, 13% pacjentów stosujących INO i 17% grupy ST miało obecność chromosomu Ph+. Mediana wieku 47-48 lat, ok. 20% pacjentów przeszło allo-HSCT przed rekrutacją do badania.
- TOWER – 405 pacjentów (271 BLINA, 134 ST), wyłącznie bez obecności ekspresji chromosomu Ph+, do 5 linii uprzedniego leczenia. Mediana wieku pacjentów wyniosła 37 lat, ok. 30% pacjentów przeszło allo-HSCT przed rekrutacją do badania.
- PACE – 32 pacjentów z B-ALL stosujących PONA, wyłącznie Ph+, do 3 poprzednich linii terapii. Mediana wieku wynosiła 62 lata, ok. 28% pacjentów przeszło allo-HSCT.

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 blinatumabem).

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 – brak konsekwentnego sposobu rekrutacji. Badania z randomizacją (INO-VATE i TOWER) oceniono narzędziem Cochrane (wersja 6.3). Badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu.



Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy w Rekomendacji Prezesa pod uwagę wzięto punkty końcowe pozwalające na ocenę zmiany wyniku w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS).
- przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS),
- całkowitej remisji (CR),
- całkowitej remisji z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+),
- całkowitej remisji z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-),
- nawrotu choroby (Rel),



#### *Skuteczność kliniczna*

Porównanie pośrednie MAIC (BREX vs INO, BREX vs BLINA, BREX vs ST)

#### Przeżycie całkowite

Wyniki w populacji pacjentów z B-ALL w wieku  $\geq 26$  lat wskazują na  wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie BREX .

#### Przeżycie wolne od nawrotu choroby

Wyniki porównania (w populacji mITT) z dostosowaniem wskazują na  wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby wśród pacjentów w wieku  $\geq 26$  lat leczonych BREX .

## Zestawienie wyników

### BREX, PONA

#### Przeżycie całkowite

Mediana OS w grupie BREX wyniosła 23,1 mies. (brak danych o okresie obserwacji). W grupie PONA po okresie obserwacji o medianie równej 6 mies. mediana przeżycia wyniosła 8 mies.

#### Przeżycie wolne od nawrotu choroby

Mediana RFS w grupie BREX dla populacji ITT wyniosła 7,0 mies. W badaniu PACE (PONA) mediana wyniosła 3 mies., okres obserwacji 6 mies.

### BREX, INO, BLINA, ST

#### Remisja całkowita (negatywizacja choroby resztkowej)

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 (mITT, faza II badania).

W przypadku komparatorów negatywizację MRD uzyskano u 78% pacjentów stosujących INO (ITT), 62% pacjentów stosujących BLINA (ITT) i 49%-32% pacjentów stosujących ST (TOWER i INO-VATE) (ITT).

Wyniki z badania rzeczywistej praktyki klinicznej Roloff 2023 są spójne z wynikami badania ZUMA-3.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych oraz inne zestawienia wyników zostały szczegółowo przedstawione w AWA.

## Bezpieczeństwo

### 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 INO oraz 126 (88,1%) w grupie ST. W badaniu TOWER odnotowano 164 (60,5%) zgony wśród pacjentów stosujących BLINA oraz 87 (64,9%) w grupie ST. W trakcie badania PACE (PONA) wystąpiło łącznie 56 zgonów (u 12% wszystkich pacjentów włączonych do badania) – brak dokładnych danych w podziale na subpopulacje.

### 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%).

### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

#### ChPL Tecartus

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: zespół uwalniania cytokin (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

Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

#### *Ograniczenia*

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. Ostatecznie przedstawiono porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji typu MAIC dla porównania BREX z BLINA, INO i ST dla dwóch punktów końcowych. Pozostałe punkty końcowe oraz porównanie z PONA zostało przedstawione w formie zestawienia wyników ze znaczącą heterogenicznością. Ponadto należy podkreślić ograniczenia samego badania ZUMA-3: małą wielkość próby, niejednorodną populację pod względem charakterystyki. 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). Ze względu na powyższe, wyniki analizy klinicznej należy interpretować z ostrożnością.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).*

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

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywotnym dla porównania z ST, INO, BLINA – w populacji pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia (Ph-) oraz analizę konsekwencji kosztów dla porównania z PONA u pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+). Analiza CUA została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: kwalifikacja pacjentów, leki i ich podanie, monitorowanie, pobranie limfocytów T, terapia pomostowa, kondycjonująca, leczenie zespołu uwalniania cytokin, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, kolejne linie leczenia oraz opieka paliatywna.

#### Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami CUA w wariantcie z RSS zastosowanie BREX w miejsce:

- INO jest [redacted] (ICUR [redacted] zł/QALY, oszacowana CZN BREX [redacted] zł), średni roczny koszt INO na podstawie danych NFZ to ok. 190 tys. zł;
- ST jest [redacted] (ICUR [redacted] zł/QALY, oszacowana CZN [redacted] zł), średni roczny koszt ok. 50 tys. zł;
- BLINA jest [redacted] (ICUR [redacted] zł/QALY, oszacowana CZN [redacted] zł), średni roczny koszt ok. 190 tys. zł.

Analiza kosztów konsekwencji wykazała, że w dożywotnym horyzoncie czasowym koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu BREX wynosi [redacted] zł zaś przy zastosowaniu PONA [redacted] zł, średni roczny koszt ok. 110 tys. zł.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na zmianę wnioskovania

[redacted]

#### *Ograniczenia*

Część założeń modelu nie została zaadoptowana do warunków polskich (np. schematy leczenia stosowane po progresji). Nie uwzględniono kategorii dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W scenariuszu podstawowym czas leczenia z zastosowaniem BLINA określono w oparciu o badanie TOWER, natomiast w analizie wpływu na budżet założono, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle, zgodnie z zapisami PL B.65.



**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)**

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

W opinii Agencji na dzień wydawania decyzji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Progowa cena zbytu netto leku Tecartus, przy której koszt jest równy kosztom stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER ( ) wynosi zł.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z ujętymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię na:

- (MIN: ; MAX: ) pacjentów w I roku,
- (MIN: ; MAX: ) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tecartus w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- zł w I roku,
- zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą zł i zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ założeń dotyczących charakterystyki pacjentów, skuteczności leczenia, kosztów podania komparatorów, kosztów leczenia po progresji. Założenia to miały ograniczony wpływ na wyniki inkrementalne nie przekraczający 30% odchylenia.

Z tytułu finansowania programu lekowego B.65 w latach 2015-2023 u 482 pacjentów poniesiono łączne wydatki rzędu 132 mln zł, w ostatnim w pełni sprawozdanym roku (2023) – 161 pacjentów, 44 mln zł.



### Ograniczenia

Część oszacowań populacji oraz zmian w rynku została przyjęta na podstawie opinii eksperckich.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



### Uwagi do programu lekowego

Nie zgłoszono.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował obniżenie realnej ceny omalizumabu (Xolair), tocilizumabu (RoActemra) oraz wedolizumabu (Entyvio). Oszacowane oszczędności [redacted] zł w ciągu dwóch lat mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2024);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).


Według polskich wytycznych PTOK 2020 w opornej / nawrotowej ALL w zależności od rodzaju blastów zaleca się stosowanie BLINA, INO, rytuksymabu, a także ST i nelarabiny. Leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji. W wytycznych nie odniesiono się do terapii CART-T.

Zgodnie z zaleceniami ESMO 2024 w opornej/nawrotowej ALL monoterapia BLINA/INO przynosi więcej korzyści w porównaniu do ST. U pacjentów z B-ALL Ph+ stosuje się immunoterapię w połączeniu z TKI i ewentualnie z ST. U pacjentów z B-ALL Ph- stosuje się immunoterapię. W kolejnym kroku stosuje się allo-HSCT lub CART-T (tisagenlecleucel i BREX).

NCCN 2024 ALL Ph+ zaleca TKI ± terapia wielolekowa, TKI ± kortykosteroidy, BLINA lub INO ± TKI, BREX (po terapii, która zawiera TKI) lub tisagenlecleucel (u pacjentów w wieku <26 lat). U pacjentów z ALL Ph- wśród zalecanych wymienione są: BLINA, INO, BREX, tisagenlecleucel (pacjenci w wieku <26 lat) lub terapia wielolekowa.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnalezione rekomendacje (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023, IQWiG 2022) nie wskazują jednoznacznie na udowodnione dodatkowej korzyści ze stosowania BREX względem komparatorów (przedmiotem oceny IQWiG 2022 nie było zweryfikowanie dodatkowego efektu). W rekomendacjach zwrócono uwagę na znaczące ograniczenia wnioskowania o wielkości efektu terapeutycznego oraz brak możliwości wiarygodnych szacunków farmakoeconomicznych. Rekomendacje pozytywne zostały wydane w trybie specjalnym dla leków sierocych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tecartus jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29.02.2024 r. (znak PLR.4500.2178.2023.19.PRU) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego B.65: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2024 z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”
2. Raport nr OT.423.1.13.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecartus (breksukabtagen autoleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10:C91.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 6 czerwca 2024 r.