



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku**  
**Blinicyto (blinatumomab)**

**w ramach programu lekowego:**

„Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.32.2016

Data ukończenia: 17 listopada 2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABM</b>	aplastyczne zmiany w szpiku kostnym (ang. <i>aplastic bone marrow</i> )
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> )
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna wnioskodawcy
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> )
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BCR/ABL</b>	gen fuzyjny BCR/ABL
<b>bd</b>	brak danych
<b>BLI</b>	blinatumomab
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> )
<b>CRh</b>	remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (ang. <i>complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts</i> )
<b>CRi</b>	remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EFS</b>	populacja, w której badano jedynie skuteczność leku (ang. <i>efficacy set analysis</i> )
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FAS</b>	cała analizowana populacja (ang. <i>full analysis set</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i> )
<b>HAS</b>	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HSCT</b>	przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie/badaniu
<b>NCPE</b>	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PAS</b>	populacja główna (ang. <i>primary analysis set</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>pCODR</b>	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
<b>PD</b>	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>Ph</b>	chromosom Filadelfia, Philadelphia
<b>Ph(-)</b>	nieobecność chromosomu Philadelphia
<b>Ph(+)</b>	obecność chromosomu Philadelphia
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PPS</b>	populacja zgodna z protokołem badania (ang. <i>per protocol set</i> )
<b>PR</b>	częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i> )
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>R/R</b>	oporna na leczenie/nawrotowa (ang. <i>relapse/refractory</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RFS</b>	czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ang. <i>relapse free survival</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SOC</b>	standardowa chemioterapia (ang. <i>standard of care chemotherapy</i> )
<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>UE</b>	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i> )
<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 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

**Wnioskodawca**

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

**Wytyczne AOTMiT**

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35
4.3.	Komentarz Agencji .....	35
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
5.4.	Komentarz Agencji .....	44
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>45</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	45
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	49
6.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>55</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	55
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	55
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>59</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>61</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.09.2016  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.413.2016.4.DJ

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolka roztworu stabilizującego, kod EAN 5909991256371.
  - Wnioskowane wskazanie:  
Program lekowy „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

---

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50, Tulipan House  
02-672 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.09.2016 r., znak PLA.4600.413.2016.4.DJ (data wpływu do AOTMiT 19.09.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., kod EAN: 590999125637,

W ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.10.2016 r., znak OT.4351.32.2016.KC.08. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.10.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.860.2016.5.MKR z dnia 26.10.2016 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]: Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.2; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- [REDAKTOWANE]: Analiza ekonomiczna; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.2; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- [REDAKTOWANE]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.2; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- [REDAKTOWANE]: Analiza racjonalizacyjna; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.1; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- [REDAKTOWANE]: Analiza uzasadnienia ceny; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.1; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 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>	Blinicyto (blinatumomab) 38,5 m krograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji; opakowanie: 1 fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolka roztworu stabilizującego 10 ml; EAN 5909991256371
<b>Kod ATC</b>	L01XC19
<b>Substancja czynna</b>	blinatumomab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego: Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię
<b>Dawkowanie zgodnie z wnioskowanym programem lekowym</b>	Dawka początkowa w 1 cyklu w dniach 1-7: 9 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji, W dniach 8-28: 28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji, W 2 cyklu, w dniach 1-28: 28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji
<b>Droga podania</b>	Ciągła infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T (ang. T-cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie zależy od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe. Blinatumomab jest przeciwciałem poliklonalnym, niezależnym od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytotoxicznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytotoxicznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

Źródło: ChPL Blinicyto, wniosek refundacyjny, projekt programu lekowego

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego do obrotu nie są dopuszczone żadne inne opakowania leku Blinicyto.

Źródło: strona EMA <http://www.ema.europa.eu/> (dostęp dnia 09.11.2016 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Blincyto

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	23.11.2015 r., <i>European Medicines Agency</i> (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Blincyto jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> , ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany;</li> <li>▪ Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu;</li> <li>▪ Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach;</li> <li>▪ Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Blincyto w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami w danym kraju treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu;</li> <li>▪ Podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>post-authorisation safety study</i>, PASS): Badanie 20150136: badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu oraz skuteczności, użytkowania i metod leczenia stosowanych w praktyce klinicznej;</li> <li>✓ badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. <i>post-authorisation efficacy study</i>, PAES): badanie 00103311 (<i>TOWER</i>): Badanie dotyczące oceny skuteczności przeciwciała BITE, blinatumomabu, w porównaniu ze standardowym schematem chemioterapii u dorosłych osób z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>, ALL) z komórek prekursorowych;</li> </ul> </li> <li>▪ Komisja EMA każdego roku dokona przeglądu wszelkich nowych dostępnych informacji dotyczących leku Blincyto i dokona aktualizacji streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. <i>European public assessment report</i>, EPAR).</li> </ul>

Źródło: ChPL Blincyto, strona EMA <http://www.ema.europa.eu/> (dostęp dnia 12.10.2016 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Blincyto nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

Źródło: wniosek refundacyjny

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego: Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję;</li> <li>▪ pacjenci ze wznową hematologiczną choroby.</li> </ul>
<b>Czas leczenia w programie</b>	U chorych można zastosować dwa cykle leczenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu;</li> <li>▪ Progresa w trakcie leczenia blinatumomabem;</li> <li>▪ Karmienie piersią.</li> </ul>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie nie funkcjonuje żaden program lekowy, w ramach którego możliwe byłoby leczenie pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Produkt leczniczy Blincyto nie jest objęty refundacją ze środków publicznych.

W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego znalazł się warunek dotyczący braku obecności genu BCR-ABL, który nie został zawarty w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jednakże obecność genu BCR-ABL warunkuje powstanie chromosomu Philadelphia, a test na obecność BCR-ABL wykonuje się w celu wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej oraz ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Philadelphia. W związku z powyższym, kryteria kwalifikacji do programu są zgodne ze wskazaniami do stosowania leku Blincyto zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) jest zasadna, a wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną. Leku Blincyto nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, w związku z czym, wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

Źródło: Obwieszczenie MZ z 25.10.2016, ChPL Blincyto

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

Źródło: Szczekliak 2014, PTOK 2013, NCI 2015

### Klasyfikacja

Wg klasyfikacji WHO z 2008 roku, opartej na ontogenezie i cechach biologicznych komórek, wyróżnia się:

- Ostre białaczki limfoblastyczne nieokreślone;

- Ostre białaczki limfoblastyczne z linii B
  - ✓ ostre białaczki limfoblastyczne, bliżej nieokreślone;
  - ✓ ostre białaczki limfoblastyczne z powtarzalnymi zmianami genetycznymi:
    - ostre białaczki limfoblastyczne z t(9; 22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1;
    - ostre białaczki limfoblastyczne z t(v;11q23); z rearanżacjami MLL;
    - ostre białaczki limfoblastyczne z t(12;21)(p13;q22) TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1);
    - ostre białaczki limfoblastyczne z hiperdiploidią;
    - ostre białaczki limfoblastyczne z hipodiploidią;
    - ostre białaczki limfoblastyczne z T(5;14)(q31;q32) IL3-IGH;
    - ostre białaczki limfoblastyczne z t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;
- Ostre białaczki limfoblastyczne z linii T.

Białaczki limfoblastyczne B komórkowe wśród ostrych białaczek limfoblastycznych stanowią do 75%.

W badaniach cytogenetycznych określa się ponadto obecność (+) bądź brak (-) genu Philadelphia (Ph) skojarzonego z obecnością genu BCR-ABL. Ostre białaczki limfoblastyczne bez obecności genu Philadelphia (Ph(-)) stanowią średnio 75% ALL z limfocytów B u dorosłych pacjentów.

Nie istnieje jednoznaczna definicja podziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Wg klasyfikacji WHO co najmniej 20% blastów w szpiku stanowi wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, jednakże w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25% (wartości poniżej 20% definiowane są jako chłoniaki limfoblastyczne). Postaci ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi są definiowane indywidualnie.

Źródło: Szczeklik 2014, Vardiman 2009, Krawczyk-Kuliś 2011

### Epidemiologia

Białaczka limfoblastyczna najczęściej występuje w wieku dziecięcym, wśród osób dorosłych jest natomiast uznawana za chorobę rzadką (mediana wieku chorych wynosi 14 lat). W populacji powyżej 18 r.ż. ostre białaczki limfoblastyczne stanowią około 20% wszystkich białaczek. Zachorowalność wśród dorosłych szacowana jest na 0,4-1,5/100 000 i jest największa u osób powyżej 65 roku życia. Spośród ALL częstszą postacią są białaczki wywodzące się z komórek prekursorowych B, stanowią średnio 76% wszystkich ALL.

Nie ma danych dotyczących epidemiologii ostrych białaczek w Polsce, w związku z tym również dokładna liczba zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce nie jest znana. Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów są niepełne i uwzględniają podział na białaczki ostre i przewlekłe. Na podstawie raportu Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie) obejmującego dane za lata 2004-2010 stwierdzono ogólnie 643 zachorowań rocznie na ostre białaczki, w tym średnio 105 zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne (mediana, zakres 75-130).

Postacie choroby wywodzące się z komórek prekursorowych linii B występują z podobną częstotliwością u obu płci.

Źródło: Szczeklik 2014, PTOK 2013, Seferyńska 2014

### Leczenie

Protokoły postępowania w ostrych białaczkach limfoblastycznych obejmują 4 etapy leczenia:

- przedleczenie;
- indukcję remisji;
- konsolidację remisji;
- leczenie poremisyjne - podtrzymywanie lub transplantacja komórek krwiotwórczych.

Pomimo, iż zasadnicze etapy leczenia są podobne, protokoły leczenia ALL u dorosłych są zróżnicowane w zależności od grupy badawczej, a także od wieku i stanu pacjenta. Najczęściej granicą wyznaczającą zastosowanie różnych protokołów leczenia jest 55 r.ż. (czasem 60 r.ż.), ze względu na możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Uważa się, iż w leczeniu młodych dorosłych (w wieku 21-25 lat) najlepsze rezultaty przynosi stosowanie intensywnej chemioterapii prowadzonej na wzór protokołów pediatrycznych.

Źródło: Krawczyk-Kuliś 2010, Krawczyk-Kuliś 2011

### Rokowanie

Częstość występowania remisji całkowitej (CR) w ostrych białaczkach limfoblastycznych jest duża, jednakże pomimo dobrej odpowiedzi na leczenie mogą występować późne nawroty choroby, nawet po ponad 2 latach.

Rokowanie u dorosłych pacjentów z nawrotem choroby jest złe, ponadto pogarsza się wraz z wiekiem oraz szybkością uzyskania remisji. Pacjenci przed 30 rokiem życia z pierwszą remisją choroby trwającą ponad 2 lata mają większą szansę długotrwałego przeżycia niż osoby starsze, a także niż pacjenci, u których wczesny nawrót choroby nie może być leczony za pomocą obecnie dostępnych terapii. Ponadto, leczenie nawrotów choroby rzadko rokuje długoterminowe przeżycie.

Źródło: Szczeklik 2014, Oriol 2010, NCI 2015

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą o opinię do 9 ekspertów klinicznych, przy czym do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek B-prekursorowych bez chromosomu Philadelphia (Ph(-)):

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* <http://www.nccn.org/>;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* <https://www.asco.org/>;
- *American Society of Hematology (ASH)* <http://www.hematology.org/>;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* <http://www.esmo.org/>;
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* <https://ptok.pl/>;
- *Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG)* <http://www.palg.witaj.pl/>;
- *Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)* <http://www.plrg.pl/>;
- *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* <http://www.nice.org.uk/>;
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/>;
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)* <http://kce.fgov.be/search/node/>;
- *National Guideline Clearinghouse (NGC)* <http://www.guideline.gov/>;
- *New Zealand Guidelines Group* <http://www.health.govt.nz/>;
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>;
- *Trip DataBase* [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com/);
- *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)* <http://www.ahrq.gov/>;
- *Guidelines International Network (GIN)* (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.10.2016 r. Odnaleziono 5 wytycznych: polskie (PTOK) z 2013 roku, europejskie (ESMO) z 2016 roku, europejskie (EWALL) z 2011 roku, amerykańskie (NCCN) z 2016 roku oraz kanadyjskie (UHN) z 2015 roku.



W dwóch wytycznych (PTOK 2013, ESMO 2016) wskazuje się, iż nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej, wskazywane są jedynie dostępne lub najczęściej stosowane formy terapii. Wymieniane schematy leczenia obejmują:

- schematy FLAM (PTOK 2013);
- schemat hiper-CVAD (NCCN 2016, UHN 2015);
- inne schematy.

Wytyczne EWALL 2011 jako leczenie pierwszego wyboru rekomendują przeprowadzenie autologicznego lub allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Natomiast w wytycznych ESMO 2016 jako „leczenie standardowe” przedstawiony jest schemat FLAG-Ida.

W 3 wytycznych (NCCN 2016, ESMO 2016 oraz EWALL 2011) jako jedna z dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu opornej lub nawrotowej ALL wymieniana jest terapia blinatumomabem. W wytycznych NCCN 2016 dodatkowo wskazuje się, iż jest to opcja preferowana. Natomiast wytyczne ESMO 2016 odnoszą się do obiecujących wyników badań II fazy dotyczących leczenia pacjentów z ALL z zastosowaniem blinatumomab, a wytyczne EWALL 2011 do możliwości redukcji minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu blinatumomabem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B-prekursorowych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące m.in. ostrych białaczek limfoblastycznych</u></b></p> <p>Ze względu na małą liczbę chorych oraz brak badań randomizowanych, nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Protokoły postępowania opracowywane są przez narodowe grupy badawcze i są dostosowywane do własnych doświadczeń i uwarunkowań specyficznych dla danego kraju. W Polsce koordynacją realizacji protokołów leczenia ALL zajmuje się Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group, PALG</i>).</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Schemat postępowania obejmuje 4 fazy: przedleczenie, indukcję, konsolidację oraz podtrzymywanie. Leczenie w ramach indukcji II obejmuje podanie złożonej chemioterapii – w wytycznych wymieniono następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FLAM: fludarabina, cytarabina, mitoksantron,</li> <li>▪ miniFLAM: fludarabina, cytarabina, mitoksantron oraz</li> <li>▪ FLAM-CAMP: fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab.</li> </ul> <p>W przypadku braku remisji po zastosowaniu ww. schematów chemioterapii, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania leczenia eksperymentalnego.</p> <p>W przypadku pierwotnej oporności lub nawrotu ALL, wytyczne wskazują na konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wybór protokołu leczenia uzależniony jest od czasu trwania pierwszej CR, rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz wieku pacjenta i podtypu choroby.</p> <p><b><u>Komentarz analityków Agencji:</u></b> wytyczne PTOK nie wymieniają blinatumomabu jako opcji terapeutycznej, jednakże należy zauważyć, że zostały one opublikowane w 2013 roku tj. przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Blincyto (blinatumomab), które miało miejsce 23.11.2015 r.</p>
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2016 (USA)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną Ph(-)</u></b></p> <p>W postępowaniu w opornej lub nawrotowej ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych pacjentów, wytyczne zalecają: udział w badaniu klinicznym, allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych lub chemioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>blinatumomab (w wytycznych zaznaczono, iż jest to opcja preferowana);</b></li> <li>▪ schemat zawierający cytarabinę;</li> <li>▪ schemat zawierający kombinację związków alkilujących;</li> <li>▪ schemat hiper-CVAD: frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, PEG-asparaginaza; naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny;</li> <li>▪ liposomalna postać siarczanu winkrystyny (iniekcje);</li> <li>▪ schemat zawierający kłofarabinę.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2016</b> (europejskie)</p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych pacjentów</u></b></p> <p>Według wytycznych nie ma uniwersalnego zaakceptowanego schematu postępowania oraz dowodów opartych na randomizowanych badaniach dotyczących leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Jednakże istnieje konsensus odnoszący się do ogólnego postępowania w tej grupie pacjentów.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B-prekursorowych <b>blinatumomab</b> i inotuzumab w badaniu II fazy wykazują obiecujące wyniki.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż w Europie najczęściej stosowane schematy leczenia pacjentów z nawrotową ALL obejmują podawanie fludarabiny i antracykliny, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schemat FLAG-Ida (uznawany jako „leczenie standardowe”): fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów, idarubicyna;</li> </ul> <p>ponadto stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liposomalna postać winkrystyny;</li> <li>▪ nelarabina.</li> </ul>
<p><b>UHN 2015</b> (Kanada)</p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej</u></b></p> <p>Wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną i wymieniają schemat HYPER-CVAD, w którym dwie fazy stosowane są naprzemiennie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faza A: cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, L-asparaginaza, deksametazon;</li> <li>▪ Faza B: metotreksat, cytarabina.</li> </ul>
<p><b>EWALL 2011</b> (europejskie)</p>	<p><b><u>Wytyczne kliniczne dotyczące rekomendacji <i>European Working Group</i> dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</u></b></p> <p>Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną leczeniem pierwszego wyboru jest autologiczny lub allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Jednocześnie zaznacza się, iż pojawiają się nowe opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową ALL Ph(-), obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowe analogi nukleozydów: klofarabina, nalarabina, forodezyna;</li> <li>▪ nowe postaci dotychczas stosowanych leków: L-asparaginaza, antracyklina, winkrystyna, lizosomalna postać cytarabiny;</li> <li>▪ przeciwciała monoklonalne: rituximab, alemtuzumab, epratuzumab, gemtuzumab i inotuzumab ozogamicyny, trastuzumab;</li> <li>▪ nowe antymetabolity;</li> <li>▪ ukierunkowane terapie molekularne.</li> </ul> <p>W wytycznych wskazuje się, w oparciu o badanie II fazy, iż u pacjentów z ALL, u których po osiągnięciu kompletnej odpowiedzi hematologicznej pozostała trwająca minimalna choroba resztkowa (MRD), stosowanie <b>blinatumomabu</b> jest dobrze tolerowane i może spowodować redukcję MRD.</p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 9 ekspertów klinicznych, przy czym do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: asparaginasum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocytę, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum:, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastinum oraz vincristinum (szczegółowe dane zamieszczono w załączniku nr 1 do niniejszego opracowania).

Wszystkie wyżej wymienione leki są refundowane w ramach chemioterapii i dostępne są dla pacjentów bezpłatnie.

Obecnie nie funkcjonuje żaden program lekowy obejmujący pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną bez chromosomu Philadelphia, w związku z czym możliwe jest jedynie wskazanie refundowanych technologii medycznych we wskazaniu szerszym niż wnioskowana populacja.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
FLAM / mini-FLAM: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fludarabina</li> <li>▪ cytarabina</li> <li>▪ mitoksantron</li> </ul>	„Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych oraz uwzględniając wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych w Polsce, stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla blinatumomabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia (obecnie stosowane przeciwnowotworowe leczenie standardowe). Analizując dostępne wytyczne, ankiety z ekspertami klinicznymi oraz publikację <i>Saltman 2015</i> stwierdzono, że nie istnieje jedna, ustalona metoda leczenia dorosłych chorych w populacji docelowej. Stosowanych jest wiele różnych schematów chemioterapii, między innymi: schematy zawierające klofarabinę, cytarabinę, kombinacje związków alkilujących, iniekcje z liposomalnej winkrystyny, hyper-CVAD, R-hyper-CVAD. Według zaleceń PTOK stosuje się także złożoną chemioterapię składającą się z FLAM (fludarabiny, cytarabiny, mitoksantronu), a u osób poniżej 55. roku życia stosuje się zmniejszone dawki chemioterapeutyków (miniFLAM). Jedyną metodą wyleczenia dorosłych chorych R/R ALL Ph(-) z komórek B prekursorowych jest allo-HSCT, przy czym należy pamiętać, że HSCT można wykonać jedynie w okresie remisji choroby i dlatego nie może stanowić ono komparatora dla blinatumomabu.”	Wybór zasadny.
Hyper-CVAD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cyklofosfamid</li> <li>▪ winkrystyna</li> <li>▪ doksorubicyna (inaczej adriamycyna)</li> <li>▪ deksametazon</li> <li>▪ metotreksat</li> <li>▪ cytarabina</li> </ul>		Wybór zasadny.
R-hyper-CVAD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cyklofosfamid</li> <li>▪ winkrystyna</li> <li>▪ doksorubicyna (inaczej adriamycyna)</li> <li>▪ deksametazon</li> <li>▪ metotreksat</li> <li>▪ cytarabina</li> <li>▪ rytuksymab</li> </ul>		Wybór zasadny.

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2013 wśród stosowanych schematów złożonych chemioterapii wymieniany jest również schemat FLAM-CAMP (fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab), natomiast w najnowszych europejskich wytycznych *ESMO 2016* jako „leczenie standardowe” wymieniony jest schemat FLAG-Ida (fludarabina, cytarabina, idarubicyna). Jednakże według opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, w polskiej praktyce klinicznej stosowane są obecnie schematy FLAM, mini-FLAM, Hyper-CVAD oraz R-hyper-CVAD, w związku z czym wybór wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów jest zasadny.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia. Komentarz: jednocześnie nie jest możliwe włączenie chorego z obecnością chromosomu Philadelphia. W kryteriach włączenia w projekcie programu lekowego wskazano, że populację docelową stanowią chorzy bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że test na obecność BCR-ABL jest przeprowadzany, aby wykluczyć obecność przewlekłej białaczki szpikowej oraz ALL z obecnością chromosomu Philadelphia.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia	Zgodna z programem lekowym.
Interwencja	Blinatumomab w postaci infuzji, chorzy mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tyg. podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tyg. okresem bez leczenia. Dawka początkowa (dzień 1-7): 9 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji, dawka następna (dzień 8-28, cykl 2. i następne cykle): 28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji lub <u>Wszystkie dostępne interwencje</u> zarejestrowane lub rutynowo stosowane w analizowanym wskazaniu w leczeniu chorych w populacji docelowej, monoterapia lub terapia skojarzona (leczenie ratunkowe)	Inna niż wymieniona.	Bez uwag.
Komparatory	Dowolny.	Niezgodny z założonym.	Bez uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	nd	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia całkowitego;</li> <li>▪ zgon;</li> <li>▪ najlepsza odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej;</li> <li>▪ nawrót choroby;</li> <li>▪ allo-HSCT;</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.	Bez uwag.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);</li> <li>▪ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);</li> <li>▪ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji lub komparatora);</li> <li>▪ Abstrakty konferencyjne do badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator.</li> </ul>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Abstrakty konferencyjne stanowią źródło danych o niskiej jakości.
<b>Inne kryteria</b>	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	-	Bez uwag.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę wyszukiwania podano 2.03.2016 r. oraz 24.03.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy substancji czynnej (blinatumomab) oraz nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Blinicyto). Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 3-4.10.2016 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące blinatumomab (BLI) z 1 z 4 schematów leczenia standardowego (badanie *TOWER*), opisane w 1 publikacji: abstrakcie konferencyjnym *Topp 2016*.

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania jednoramienne:

- *MT103-211* – badanie eksperymentalne; opisane w 3 publikacjach (*Topp 2015, Amgen 2016, EMA 2015*);
- *20120310* – analiza retrospektywna, w której oceniano różne schematy chemioterapii w populacji dopasowanej do populacji z badania *MT103-211*; opisane w 2 publikacjach (*EMA 2015, Amgen 2014*).

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dodatkowo jednoramienne badanie *MT103-206* – opisane w 4 publikacjach (*Topp 2014*, *Amgen 2014a*, *Amgen 2014b*, *Amgen 2013*).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 opracowania wtórne:

- *Kobold 2015* – przegląd systematyczny przedstawiający nowe zalecenia terapeutyczne, podsumowanie danych z badań klinicznych oraz wskazania przyszłych kierunków w odniesieniu do immunoterapii w leczeniu nowotworów;
- *Hummel 2016* – przegląd systematyczny oceniający profil bezpieczeństwa schematów chemioterapii, inhibitorów kinazy tyrozynowej i innych terapii celowanych.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 abstrakt konferencyjny do badania eksperymentalnego z randomizacją porównującego lek Blinicyto z leczeniem standardowym (*TOWER*); 2 jednoramienne badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku Blinicyto (*MT103-211*, *MT103-206*) oraz 1 badanie retrospektywne (badanie *20120310*), w którym oceniano schematy chemioterapii w populacji dopasowanej do populacji z badania *MT103-211*.

Skrótowną charakterystykę tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrótowna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Badanie TOWER</b> (<i>Topp 2016</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ośrodków: bd;</li> <li>- liczba ramion: 2;</li> <li>- badanie randomizowane,</li> <li>- badanie otwarte;</li> <li>- okres obserwacji: bd;</li> <li>- interwencje:</li> </ul> <p><u>Grupa A:</u> Blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w 6.tygodniowych cyklach (9 µg/d przez pierwsze 7 dni I cyklu, następnie 28 µg/d) obejmujących 2 tyg. bez podawania leku. Po uzyskaniu remisji w II cyklu kontynuacja leczenia do czasu wystąpienia nawrotu.</p> <p><u>Grupa B:</u> 1 z 4 schematów leczenia standardowego, wybrany przez badacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FLAG +/- antracyklina,</li> <li>▪ schematy oparte na cytarabinie w wysokich dawkach,</li> <li>▪ schematy oparte na metotreksacie w wysokich dawkach lub</li> <li>▪ schematy oparte na klofarabinie).</li> </ul> <p>Leczenie towarzyszące: deksametazon podawany w celu zapobiegnięcia zespołowi uwalniania cytokin.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 271 Grupa B: 134</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia całkowitego (OS);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja całkowita (CR);</li> <li>▪ remisja całkowita lub remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (CR/CRh).</li> </ul>
<p><b>Badanie MT103-211</b> (<i>Topp 2015</i>, <i>EMA 2015</i>, <i>Amgen 2016</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (37 ośrodków: Niemcy, Włochy, Hiszpania, Francja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);</li> <li>- liczba ramion: 1;</li> <li>- zaślepienie: brak;</li> <li>- okres obserwacji: do 37 tyg. (do 3 tyg. kwalifikacji + do 30 tyg. leczenia, ostatnia wizyta 30 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia);</li> <li>- interwencja:</li> </ul> <p>Blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w dawce docelowej 28 µg/d przez 4 tyg., następnie 2. tyg. przerwy. W czasie I cyklu leczenia dawka wynosiła 9 µg/d przez 1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek ≥ 18 r.ż.;</li> <li>▪ ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierwotnie oporna po leczeniu indukcyjnym;</li> <li>✓ nawrotowa (w czasie 12 mies. od pierwszej remisji);</li> <li>✓ nawrotowa (w czasie 12 mies. od pierwszego allo-HSCT);</li> <li>✓ nieodpowiadająca lub nawrotowa po co najmniej pierwszej terapii ratunkowej;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja całkowita (CR) lub remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (CRh) w czasie 2 pierwszych cykli leczenia;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia całkowitego;</li> <li>▪ zgon;</li> <li>▪ najlepsza odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ czas przeżycia</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	tydz., następnie dawkę zwiększono do dawki docelowej przez pozostałe 3 tyg. cyklu i w czasie kolejnych cykli (do 5 cykli leczenia).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ co najmniej 10% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym;</li> <li>▪ stan sprawności ECOG: 0-2;</li> <li>▪ sprawność umysłowa i gotowość do zrozumienia i podpisania świadomej zgody na leczenie;</li> <li>▪ w przypadku wystąpienia objawów klinicznych choroby pozaszpikowej: mierzalna choroba (przynajmniej 1 zmiana patologiczna <math>\geq 1,5</math> cm).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 189*</p>	<p>wolnego od nawrotu choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej;</li> <li>▪ nawrót choroby;</li> <li>▪ allo-HSCT;</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Badania uzupełniające</b>			
<p><b>Badanie 20120310</b> (EMA 2015, Amgen 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (11 ośrodków: Niemcy, Francja, Hiszpania, Włochy, Polska, Wielka Brytania, Czechy, Stany Zjednoczone);</li> <li>- zbiorcza analiza danych historycznych;</li> <li>- liczba ramion: 1;</li> <li>- zaślepienie: brak;</li> <li>- okres obserwacji: indywidualny dla każdego pacjenta, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty najbardziej aktualnych danych;</li> <li>- interwencja: Leczenie ratunkowe lub leczenie po pierwszym nawrocie lub kolejnych nawrotach.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>▪ ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierwotnie oporna po leczeniu indukcyjnym;</li> <li>✓ nawrotowa (w czasie 12 mies. od pierwszej remisji);</li> <li>✓ nawrotowa (w czasie 12 mies. od pierwszego allo-HSCT);</li> <li>✓ nieodpowiadająca lub nawrotowa po co najmniej pierwszej terapii ratunkowej;</li> </ul> </li> <li>▪ rozpoznane w 1990 roku lub w kolejnych latach;</li> <li>▪ brak zajęcia OUN w czasie nawrotu;</li> <li>▪ brak nawrotu wyłącznie pozaszpikowego;</li> <li>▪ nieleczenie blinatumomabem.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1139</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia całkowitego;</li> <li>▪ najlepsza odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ czas przeżycia wolnego od choroby;</li> <li>▪ allo-HSCT.</li> </ul>
<p><b>Badanie MT103-206</b> (Topp 2014, Amgen 2014a, Amgen 2014b, Amgen 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (9 ośrodków: Niemcy);</li> <li>- liczba ramion: 1;</li> <li>- zaślepienie: brak;</li> <li>- okres obserwacji: wizyty kontrolne po ostatnim cyklu leczenia, oceniające skuteczność do 24 mies. od rozpoczęcia leczenia. Po ukończeniu 2. letniego okresu obserwacji zbierano informacje dot. przeżycia co najmniej co 6 mies. aż do zgonu lub przynajmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia.</li> <li>- interwencja: Blinatumomab: 2 cykle w celu wywołania remisji, każdy cykl: 4 tyg. ciągłej infuzji, następnie 2 tyg. przerwy. Po osiągnięciu CR/CRh dodatkowe 3 cykle terapii konsolidacyjnej, chyba, że wcześniej zaplanowano HSCT.</li> <li>Grupa A: 15 <math>\mu</math>g/d przez cały okres leczenia;</li> <li>Grupa B: 5 <math>\mu</math>g/d w 1 tyg., następnie 15 <math>\mu</math>g/d do końca cyklu i w cyklach kolejnych;</li> <li>Grupa C: 5 <math>\mu</math>g/d w 1 tyg. cyklu, 15 <math>\mu</math>g/d w 2 tyg. cyklu, następnie 30 <math>\mu</math>g/d w 3 i 4 tyg. cyklu oraz przez wszystkie kolejne cykle.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność powyżej 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym u chorych z pierwotną opornością na leczenie lub u chorych z nawrotem po indukcji i chemioterapii konsolidacyjnej lub po HSCT;</li> <li>▪ stan sprawności ECOG: 0-2;</li> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>▪ przewidywana długość życia <math>\geq 12</math> tygodni.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia całkowitego;</li> <li>▪ najlepsza odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ odpowiedź w postaci minimalnej;</li> <li>▪ czas przeżycia wolnego od choroby;</li> <li>▪ allo-HSCT;</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

\* Dane do badania MT103-211 w AKL wnioskodawcy zostały zaimplementowane z publikacji Topp 2015 i EMA 2015 oraz z niepublikowanych materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę (Amgen 2016). Wyniki dotyczące skuteczności blinatumomabu zaimplementowane z publikacji Topp 2015 zostały przedstawione dla populacji głównej (ang. *primary analysis set*, PAS) odnoszącej się do 189 włączonych do badania pacjentów. Dane dla populacji PAS pochodzą z okresu pomiędzy 13.01.2012 roku a 10.10.2013 roku. Natomiast w materiałach Amgen 2016 dodatkowo odniesiono się do całej analizowanej populacji (ang. *full analysis set*, FAS), liczącej 225 włączonych do badania pacjentów. W publikacji EMA 2015 zarówno populacja PAS i FAS liczyła 189 pacjentów.



Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 6.4.3. oraz 10.3. AKL wnioskodawcy. Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 6.3.3., 6.7. oraz 10.6. AKL wnioskodawcy.

Opis zastosowanych w badaniach skal:

- skala stanu sprawności ECOG – skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (skala wg Zubroda-ECOG-WHO), służy do oceny ogólnej sprawności pacjenta, używana jest przede wszystkim w onkologii, jednak znajduje zastosowanie także w geriatric, psychiatrii i w ocenie pacjentów przewlekle chorych. W skali ECOG stan sprawności stopniuje się od 0 do 5, gdzie „stopień 0” oznacza prawidłową sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń, natomiast „stopień 5” oznacza zgon.

Źródło: Szczeklik 2014, strona mp.pl <http://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778.skala-ecog> (dostęp: 27.10.2016 r.)

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

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali:

- NICE:
  - ✓ Badanie *MT103-211*: 8/8;
  - ✓ Badanie *20120310*: 7/8 (nie podano informacji, czy pacjenci byli włączani kolejno);
  - ✓ Badanie *MT103-206*: 8/8;

Analizy Agencji zgadzają się z powyższymi ocenami. Ponadto według analityków Agencji badanie *TOWER* można ocenić w skali Jadad na 1 punkt z 5 możliwych do uzyskania (utrata punktów wyniku z braku zaślepienia, braku pełnego opisu metody randomizacji oraz braku informacji dotyczących utraty chorych i okresu obserwacji).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 7. AKL):

- „Dane z badania *TOWER* dostępne były jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego”;
- „Nie odnaleziono danych dla skuteczności praktycznej blinatumomabu”;
- „Część wyników z Badania *MT103-211* oraz z Badania *MT103-206* została opracowana wyłącznie na podstawie danych od Zamawiającego”;
- „Część wyników z Badania *20120310* nie została dotychczas opublikowana (bazowano na publikacjach dostarczonych od Zamawiającego), przy czym część danych z tego badania wykorzystano z opublikowanego dokumentu *EMA 2015* – należy podkreślić, że publikacja wyników z Badania *20120310* w dokumencie *EMA 2015*, wzmacnia wiarygodność danych pochodzących z tego samego badania, które analizowano na podstawie protokołu od Zamawiającego”;
- „Badanie *MT103-211* (eksperymentalne) oraz Badanie *20120310* (analiza danych historycznych) różnią się metodyką, przy czym Badanie *20120310* zostało zaprojektowane tak, aby możliwie jak najlepiej dopasować populację do Badania *MT103-211* – należy zatem uznać, że porównanie wyników z obu badań wykonano na podstawie najlepszych dostępnych danych, dodatkowo wyniki zostały potwierdzone w badaniu randomizowanym *TOWER*, bezpośrednio porównującym blinatumomab z terapią standardową”;
- „W Badaniu *MT103-211* chorzy mogli stosować po otrzymaniu dwóch cykli blinatumomabem dodatkowo terapię konsolidacyjną – proponowany program lekowy nie przewiduje jednak takiej możliwości. Mimo to należy uznać, że populacja w omawianym badaniu jest zgodna z charakterystyką chorych w programie, gdyż jedynie niewielka liczba chorych w Badaniu *MT103-211* stosowała więcej niż 2 cykle terapii (mediana czasu leczenia wynosiła 42 dni, a aktywne leczenie w czasie pierwszych dwóch cykli trwało łącznie 8 tygodni, czyli 56 dni). Dodatkowo zdecydowana większość chorych odpowiedziała już w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia”;

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- We włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem;
- Wszystkie badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy były finansowane przez podmiot odpowiedzialny.
- Schematy chemioterapii stosowane we włączonych do analizy klinicznej badaniach nieco różnią się od schematów chemioterapii stosowanych w aktualnej praktyce w Polsce;

- Włączone do analizy randomizowane badanie *TOWER* jest badaniem trwającym po zakończonej rekrutacji chorych, w związku z czym nie ma dostępnych ostatecznych wyników i wniosków z tego badania; W badaniu nie opisano kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania oraz alokacji pacjentów do grup, a także nie zastosowano zaślepienia;
- W badaniu *MT103-211* dane dla przeżycia całkowitego w badaniu nie są jeszcze pełne, gdyż planowany czas zakończenia badania to czerwiec 2017 roku;
- Zidentyfikowano rozbieżności dotyczące liczebności całej analizowanej populacji (FAS) w publikacjach dotyczących badania *MT103-211*. W publikacjach *Topp 2015* oraz *EMA 2015* liczebności zarówno dla populacji FAS, jak i populacji głównej (PAS) wynosiły 189 pacjentów. Natomiast w materiałach uzupełniających dostarczonych przez wnioskodawcę (*Amgen 2016*) populacja FAS liczyła 225 pacjentów. Nie opisano z czego wynikają te różnice.

#### Dodatkowy komentarz analityków Agencji:

- W badaniu randomizowanym *TOWER* wyniki odnoszące się do najlepszej odpowiedzi na leczenie przedstawiono jedynie w postaci odsetków zaokrąglonych do liczb całkowitych oraz określono dla nich istotność statystyczną;
- Włączony do analizy przegląd systematyczny *Hummel 2016* obejmował pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL) z lub bez chromosomu Philadelphia. 12 z 17 badań włączonych do przeglądu obejmowało populację zgodną z wnioskowaną (R/R ALL Ph(-)), a wyniki zaprezentowano osobno dla populacji R/R ALL Ph(-) i R/R ALL Ph (+).

#### Zgodność z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kryteriów włączenia pacjentów do badań *TOWER* oraz *MT103-211* z kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 9. Porównanie kryteriów włączenia do badań z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Badanie <i>TOWER</i>	Badanie <i>MT103-211</i>
Pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia	+	+
Wiek $\geq$ 18 r.ż.	+	+
Pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję i/lub pacjenci ze wznową hematologiczną choroby	+	+

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 7. AKL):

- „Ze względu na różnice w okresach obserwacji zestawienie wyników z Badania *MT103-211* oraz Badanie *20120310* ma charakter bardziej poglądowy, przy czym należy podkreślić, że w przypadku wyników przedstawionych jako mediany (np. czas przeżycia całkowitego), różnice w okresach obserwacji nie stanowią znacznego ograniczenia. Podobne wnioski można wyciągnąć w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, gdyż odpowiedź ocenia się zwykle po zakończeniu pewnego etapu leczenia, np. po dwóch cyklach (a okres leczenia uzależniony jest od danej terapii). W związku z tym można uznać, że również w tym przypadku różnice w okresach obserwacji nie powinny stanowić istotnego ograniczenia, a moment odpowiedzi na leczenie w obu badaniach należy określić jako porównywalny”.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie porównawczej bezpieczeństwa blinatumomabu i chemioterapii wykonanej na podstawie badania *MT103-211* oraz przeglądu *Hummel 2016* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną przedstawiono na podstawie części badań włączonych do przeglądu *Hummel 2016*. W przeglądzie *Hummel 2016*, 12 włączonych badań dotyczyło chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(-), natomiast w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono wyniki jedynie 9 z nich, oceniających schematy chemioterapii: cytarabinę i idarubicynę; amsakrynę, cytarabinę i etopozyd; fludarabinę, cytarabinę i idarubicynę; daunorubicynę liposomalną i cytarabinę; fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron; klofarabinę i cytarabinę. W AKL wnioskodawcy nie podano uzasadnienia takiego

wyboru schematów chemioterapii i wykluczenia pozostałych, przy czym w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy zaznaczono, iż „Stosowanych jest wiele różnych schematów chemioterapii (...)”. W związku z powyższym, przedstawione w AKL wnioskodawcy wyniki np. dla punktu końcowego „gorączka neutropeniczna” wskazują na przewagę blinatumomabu nad chemioterapią skojarzoną (częstość występowania gorączki neutropenicznej odpowiednio 28% vs 57%), natomiast uwzględniając wyniki dla wszystkich badań włączonych do przeglądu obejmujących pacjentów z ALL Ph(-) nie można stwierdzić przewagi blinatumomabu nad chemioterapią skojarzoną (wyniki dla gorączki neutropenicznej wynoszą odpowiednio: 28% vs 8% - 57%). W ramach danych przedstawionych w AWA, zaprezentowano zakresy odsetków pochodzące z 12 badań z przeglądu *Hummel 2016*.

- W AKL wnioskodawcy błędnie zaimplementowano liczbę pacjentów ogółem w populacji FAS w tabeli odnoszącej się do odsetka chorych, u których nastąpił nawrót choroby. Natomiast liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy zaimplementowano poprawnie (tabela 20., str. 97 AKL wnioskodawcy).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę skuteczności dla leku Blincyto (blinatumomab, BLI) przeprowadzono na podstawie abstraktu konferencyjnego do badania randomizowanego *TOWER (Topp 2016)* oraz jednoramiennego badania *MT103-211* (publikacje *Topp 2015*, *EMA 2015* oraz *Amgen 2016*).

Skrót *Amgen 2016* odnosi się do niepublikowanych uzupełniających danych do badania *MT103-211* dostarczonych przez wnioskodawcę. W materiałach tych wyniki przedstawiane są dla całej analizowanej populacji (ang. *full analysis set*, FAS) oraz dla populacji głównej (ang. *primary analysis set*, PAS).

Większość punktów końcowych oceniano w populacji głównej (PAS) lub dla całej populacji (FAS). Ponadto, najlepszą odpowiedź na leczenie oceniano w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. *per protocol set*, PPS) oraz w populacji, w której oceniano wyłącznie skuteczność (ang. *efficacy set analysis*, EFS).

Część wyników w badaniu *MT103-211* została przedstawiona dla okresu 2 pierwszych cykli leczenia, co odpowiada długości czasu leczenia określonego we wnioskowanym programie lekowym.

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

#### **Czas przeżycia całkowitego (OS) – TOWER, MT103-211**

Wyniki odnoszące się do czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) zaimplementowano z abstraktu konferencyjnego do randomizowanego badania *TOWER* oraz jednoramiennego badania *MT103-211*, które włączono do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Dane dla przeżycia całkowitego w badaniu *MT103-211* nie są jeszcze pełne, gdyż planowany czas zakończenia badania to czerwiec 2017 roku.

#### Badanie randomizowane TOWER (abstrakt konferencyjny)

W badaniu randomizowanym *TOWER* mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa w ramieniu BLI w porównaniu z ramieniem komparatora (7,8 vs 4,0 miesięcy), a według autorów abstraktu konferencyjnego różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p=0,011$ ). Ponadto, według autorów abstraktu konferencyjnego, uzyskane wyniki były zgodne w podgrupach uwzględniających wiek pacjentów, wcześniej stosowane terapie ratunkowe oraz przeprowadzony wcześniej allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 10. Czas przeżycia całkowitego; BLI vs standardowe leczenie (badanie TOWER – abstrakt konferencyjny)**

Punkt końcowy	OBS	BLI N=271	Standardowe leczenie N=134	Różnica median (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Czas przeżycia całkowitego – mediana (zakres) [miesiące]	b/d	7,8 (5,7; 10,0)	4,0 (2,9; 5,4)	3,8 (bd)	0,71 (bd)	TAK p=0,011

**Badanie jednoramienne MT103-211**

W badaniu jednoramiennym MT103-211 mediana czasu przeżycia całkowitego dla okresu obserwacji wynoszącego około 10 miesięcy (mediana) wyniosła 6,1 miesiąca, natomiast dla [redacted] Mediana OS była dłuższa dla pacjentów z CR/CRh oraz odpowiedzią MRD niż dla pacjentów z CR/CRh bez odpowiedzi MRD, mediany wynosiły odpowiednio 11,5 oraz 6,7 miesiąca. Czas przeżycia całkowitego osiągnięty przez pacjentów z CR/CRh z odpowiedzią MRD był jednocześnie najdłuższym OS osiągniętym w badaniu. Najkrótszy OS wynoszący 3 miesiące (mediana) osiągnęli pacjenci, u których w 36. dniu nie wystąpiła CR/CRh.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Czas przeżycia całkowitego (OS); BLI (badanie MT103-211)**

OBS	Podgrupa	Czas przeżycia całkowitego [mies.]	
		Mediana (95% CI)	N
Mediana 9,8 mies. (rozstęp ćwiartkowy: 6,0; 12,9)	Ogółem (PAS)	6,1 (4,2; 7,5)	189
b/d		3,5 (2,4; 3,9*	189
Mediana 6,0 mies.		5,1 (4,1; 7,1)	189
[redacted]		[redacted]	[redacted]
b/d	CR/CRh w 36. dniu	11,2 (7,8; niemożliwe do oszacowania)	60
	CR/CRh oraz odpowiedź MRD	11,5 (8,5; niemożliwe do oszacowania)	60
	CR/CRh bez odpowiedzi MRD	6,7 (2,0; niemożliwe do oszacowania)	13
Dane cząstkowe do 15 lipca 2015	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS)	11,4 (9,0; 19,0)	58
	Brak CR/CRh w 36. dniu	3,0 (2,4; 4,0)	101

Dodatkowo w publikacji EMA 2015 opisującej badanie MT103-211 określono prawdopodobieństwo 6. miesięcznego i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego, które wyniosło odpowiednio 50% i 28%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Odsetek pacjentów dla 6. i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego (OS); BLI (badanie MT103-211)**

Punkt końcowy	Ogółem (PAS) N=189 (zakres)
Przeżycie całkowite – 6 miesięcy [%]	50% (43%; 57%)
Przeżycie całkowite – 12 miesięcy [%]	28% (20%; 36%)

W badaniu MT103-211 oszacowano ponadto, iż po 12 i 24 miesiącach od uzyskania remisji, w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT przeżyje odpowiednio 47% i 31% pacjentów. Odsetek pacjentów z CR/CRh bez HSCT w czasie remisji, dla których czas przeżycia całkowitego wyniósł co najmniej 24 miesiące wynosił 19%.

**Zgon – MT103-211****Badanie jednoramienne MT103-211**

Ogółem, do czasu ostatniej wizyty odnotowano 116 zgonów (61%), [redacted] Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 miesięcy wśród chorych, którzy uzyskali CR/CRh, zgon nastąpił u 8,5%.

U żadnego chorego, u którego odnotowano remisję, nie odnotowano zgonu w czasie leczenia blinatumomabem.

**Tabela 13. Odsetek chorych, u których wystąpił zgon (badanie MT103-211)**

OBS	Podgrupa	n/N (%)
Główna część badania	Ogółem	116*/189 (61,4%)
Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)	CR/CRh	7/82 (8,5%)
Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015)	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji dla analizy RFS (FAS)	3/58 (5,2)
	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji dla analizy OS (FAS)	40/58 (69,0)

\* w publikacji EMA 2015 jako liczbę zgonów ogółem podano liczbę 116 pacjentów, natomiast w publikacji Topp 2015 wskazano na 115 pacjentów; ^ komentarz analityków Agencji: w publikacji źródłowej EMA 2015 przedstawiono informację, iż u ponad połowy pacjentów 65/116 (56%) zgon nastąpił wskutek progresji choroby; u 46/189 pacjentów zgon nastąpił w trakcie leczenia lub ≤ 30 dni od ostatniej infuzji blinatumomabu; u 70/189 pacjentów zgon nastąpił > 30 dni od ostatniej infuzji blinatumomabu.

### Najlepsza odpowiedź na leczenie – TOWER, MT103-211

Wyniki odnoszące się do najlepszej odpowiedzi na leczenie zaimplementowano z abstraktu konferencyjnego do randomizowanego badania TOWER oraz z jednoramiennego badania MT103-211.

#### Badanie randomizowane TOWER (abstrakt konferencyjny)

W badaniu TOWER (abstrakt konferencyjny) wyniki przedstawiono jedynie w postaci odsetków zaokrąglonych do liczb całkowitych oraz określono dla nich istotność statystyczną. Zarówno w odniesieniu do remisji całkowitej (ang. *complete remission*, CR), jak i remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy/remisji całkowitej z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh/CRi) stwierdzono istotnie statystycznie lepszą odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej BLI w porównaniu z grupą stosującą standardowe leczenie (odpowiednio 39% vs 19% oraz 46% vs 28%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Najlepsza odpowiedź na leczenie; BLI vs standardowe leczenie (badanie TOWER - abstrakt konferencyjny)**

Punkt końcowy	Ogółem n* (%)		OR (95% CI)	IS
	BLI N=271	Standardowe leczenie N=134		
Najlepsza odpowiedź na leczenie – CR	105 (39%)	26 (19%)	<b>2,63</b> <b>(1,60; 4,30)</b>	<b>TAK</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Najlepsza odpowiedź na leczenie – CR/CRh/CRi	124 (46%)	38 (28%)	<b>2,13</b> <b>(1,37; 3,33)</b>	<b>TAK</b> <b>p = 0,001</b>

\* w AKL wnioskodawcy przeliczono zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym odsetki pacjentów na liczbę chorych.

#### Badanie jednoramienne MT103-211

W badaniu jednoramiennym MT103-211 wyniki dla najlepszej odpowiedzi na leczenie przedstawiono dla populacji głównej, populacji zgodnej z protokołem badania (ang. *per protocol set*, PPS) oraz populacji, w której badano jedynie skuteczność blinatumomabu (ang. *efficacy set analysis*, EFS) z podziałem na wyniki odnoszące się do 2 pierwszych cykli leczenia oraz do głównej części badania. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane wyniki dla populacji głównej (szczegółowe wyniki dostępne są w tabeli 16., str. 89-91 w AKL wnioskodawcy).

W czasie dwóch pierwszych cykli leczenia, w całej analizowanej populacji, CR/CRh osiągnęło 43% (odpowiednio 33% osiągnęło CR i 10% CRh) pacjentów, a częściową remisję osiągnęło prawie 3% pacjentów. Natomiast około 22% pacjentów nie odpowiadało na leczenie, u 14% doszło do progresji choroby, a u 10% nie dokonano oceny najlepszej odpowiedzi na leczenie w okresie pierwszych 2 cykli leczenia blinatumomabem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Najlepsza odpowiedź na leczenie; BLI (badanie MT103-211)

Punkt końcowy: Najlepsza odpowiedź na leczenie	PAS/FAS n/N (%) [95% CI]	
	Główna część badania	2. cykl leczenia
CR/CRh – ogółem	82/189 (43,4%) [36,2% - 50,8%]	81/189 (42,9%) [35,7% - 50,2%]
Remisja całkowita (CR)	67/189 (35,4%) [28,6% - 42,7%]	63/189 (33,3%) [26,7% - 40,5%]
Remisja całkowita z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	15/189 (7,9%) [4,5% - 13,8%]	18/189 (9,5%) [5,7% - 14,6%]
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych	17/189 (9,0%) [5,3% - 14,0%]	17/189 (9,0%) [5,3% - 14,0%]
Częściowa remisja	5/189 (2,6%) [0,9% - 6,1%]	5/189 (2,6%) [0,9% - 6,1%]
Progresja choroby	28/189 (14,8%) [bd]	27/189 (14,3%) [bd]
Brak odpowiedzi na leczenie	40/189 (21,2%) [bd]	41/189 (21,7%) [bd]
Brak oceny	17/189 (9,0%) [bd]	18/189 (9,5%) [bd]

PAS – populacja główna; FAS – cała analizowana populacja

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także odsetek CR/CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia oceniony według predefiniowanych czynników demograficznych. Największy odsetek pacjentów, który uzyskał najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzono w grupie pacjentów, których liczba komórek blastycznych w szpiku kostnym nie przekraczała 50% (73% pacjentów), a najmniej pacjentów osiągnęło najlepszą odpowiedź na leczenie w grupie, u której odsetek komórek blastycznych był równy lub przekraczał 90% (22% pacjentów). Odnotowano większy odsetek CR/CRh u pacjentów bez pozaszpikowej postaci choroby niż u chorych z pozaszpikową postacią choroby (odpowiednio: 44% vs 25%). Ponadto CR/CRh odnotowano u 40% pacjentów z opornością na leczenie przed włączeniem do badania oraz u 67% pacjentów z późnym nawrotem choroby po poprzednim leczeniu. Szczegóły przedstawiono w tabeli 17., str. 93-94 AKL wnioskodawcy.

#### Odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD) – badanie jednoramienne MT103-211

W badaniu MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015) minimalną chorobę resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) definiowano jako wykrywalność mniej niż  $10^{-4}$  komórek blastycznych. Odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej oceniano podczas pierwszych 2 cykli leczenia blinatumomabem.

Odpowiedź MRD stwierdzono u 82% pacjentów z CR/CRh, natomiast całkowita odpowiedź MRD (brak MRD) wystąpiła u 70% pacjentów z CR/CRh. Zarówno w przypadku odpowiedzi MRD, jak i całkowitej odpowiedzi MRD większe odsetki pacjentów odnotowano w subpopulacji CR (odpowiednio 86% oraz 74%) niż w subpopulacji CRh (odpowiednio 67% oraz 53%). U pacjentów hipoplazją lub aplazją szpiku kostnego bez komórek blastycznych odpowiedź MRD w pierwszych 2 cyklach leczenia wystąpiła u połowy pacjentów, a całkowita odpowiedź MRD u 20%.

Tabela 16. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź MRD; BLI (badanie MT103-211)

Punkt końcowy	Pacjenci w remisji (CR/CRh) N=73 (%)			Pacjenci z hipoplazją lub aplazją szpiku kostnego bez komórek blastycznych N=10 (%)
	Ogólnie N=73 (%)	CR N=58 (%)	CRh N=15 (%)	
Odpowiedź MRD w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	60/73 (82,2%)	50/58 (86,2%)	10/15 (66,7%)	5/10 (50%)
Całkowita odpowiedź MRD w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	51/73 (69,9%)	43/58 (74,1%)	8/15 (53,3%)	2/10 (20%)
Punkt końcowy	Odpowiedź MRD ogółem, n			
Odpowiedź MRD w 1. cyklu leczenia	63			
Odpowiedź MRD w 2. cyklu leczenia	65			

**Nawrót choroby – badanie jednoramienne MT103-211**

Według danych z badania MT103-211, po zastosowaniu 1 cyklu leczenia blinatumomabem CR/CRh uzyskało 64 pacjentów, spośród nich u 1 pacjenta nastąpił nawrót choroby. Po 2 cyklach leczenia w grupie pacjentów z CR/CRh (N=81) nawrót choroby stwierdzono u 5 pacjentów. Po 8,9 miesiącach obserwacji (mediana czasu obserwacji) nawrót choroby stwierdzono u 45,1% pacjentów, którzy wcześniej uzyskali CR/CRh.

Zgodnie z danymi cząstkowymi (dane uzyskane do dnia 15.07.2015 r.), spośród pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą w pierwszych 2 cyklach leczenia i nie przeprowadzono u nich HSCT (N=58) nawrót choroby nastąpił u 79,3% pacjentów. Natomiast spośród ogółu pacjentów zarówno w populacji badanej (FAS) i głównej (PAS) w najdłuższych dostępnych medianach czasów obserwacji ( ) nawrót choroby wystąpił u ( ).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Odsetki pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby; BLI (badanie MT103-211)**

OBS	Podgrupa	BLI	
		n (%)	N
1. cykl leczenia	CR/CRh	1 (1,6)	64
2. cykl leczenia		5 (6,2)	81
Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)		37 (45,1)	82
Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015)	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS <sup>^</sup> )	46 (79,3)	58
( )	( )	( )	( )
( )	( )	( )	( )

\* W AKL wnioskodawcy błędnie podano całkowitą liczbę pacjentów, natomiast liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby zaimplementowano poprawnie; <sup>^</sup> cała badana populacja (ang. *full analysis set*); <sup>#</sup> populacja główna (ang. *primary analysis set*).

Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby (ang. *relapse free survival*, RFS) określano wyłącznie dla pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRh.

Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla populacji PAS wynosiła ( ).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 18. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby; BLI (badanie MT103-211)**

Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	Wynik	N
Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (mediana) [miesiące]	Dane cząstkowe do 15 lipca 2015	CR/CRh w czasie głównej części badania bez HSCT w czasie remisji (FAS)	4,2 (2,7; 6,2)	
	( )	( )	( )	( )

Tabela 19. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby w czasie 2 pierwszych cykli leczenia; BLI (badanie MT103-211)

Punkt końcowy	OBS	Wyniki		
Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (mediana) [miesiące]	<b>Ogółem</b>			
	Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)	<b>CR/CRh (PAS) N=82</b>	<b>CR N=63</b>	<b>CRh N=18</b>
		5,9 (4,8; 8,3)	6,9 (4,2; 10,1)	5,0 (1,4; 6,2)
	<b>Odpowiedź MRD</b>			
	Brak danych	<b>CR/CRh N=60</b>	<b>CR N=50</b>	<b>CRh N=10</b>
		6,9 (5,5; 10,1)	7,7 (5,4; nie osiągnięto)	5,4 (1,4; nie osiągnięto)
	<b>Bez odpowiedzi MRD</b>			
Brak danych	<b>CR/CRh N=13</b>	<b>CR N=8</b>	<b>CRh N=5</b>	
	2,3 (1,2; nie osiągnięto)	2,4 (1,4; nie osiągnięto)	1,2 (0,1; nie osiągnięto)	

Ponadto w AKL wnioskodawcy przedstawiono współczynnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla pacjentów, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT w czasie remisji (N=58). U 20% pacjentów z tej grupy w trakcie 12 miesięcy od uzyskania remisji nie nastąpił nawrót choroby. W okresie 24 miesięcy od remisji nawrót nie nastąpił u 15% pacjentów. Dodatkowo, u 3 pacjentów (5,2%) czas przeżycia wolnego od choroby trwał co najmniej 24 miesiące.

#### Allogeniczny przeszczep szpiku (allo-HSCT) - badanie jednoramienne MT103-211

W badaniu MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015) przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego (ang. *allogeneic haemopoietic stem cell transplantation*, HSCT) uwarunkowane było uzyskaniem przez pacjenta CR lub CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia.

Ogółem u 39,5% pacjentów w remisji (CR/CRh) przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego. U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzano częściej niż u chorych, u których odnotowano CRh (odpowiednio 44% i 22%). Ponadto, allo-HSCT częściej przeprowadzano u pacjentów, którzy przed włączeniem do badania nie byli poddawani tej procedurze niż w grupie pacjentów, dla których był to kolejny allo-HSCT (odpowiednio 52% i 17%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji po 2. cyklu leczenia; BLI (badanie MT103-211)

Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	BLI n (%) [95% CI]	N
Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT (w czasie remisji)	W czasie remisji (po 2. cyklu leczenia)	Ogółem	32 (39,5%) [28,8; 51]	81
		CR w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	28 (44,4%) [31,9%; 57,5%]	63
		CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	4 (22,2%) [6,4%; 47,6%]	18
		allo-HSCT przeprowadzone przed włączeniem do badania	5 (17,2%)	29
		Bez uprzedniego allo-HSCT	27 (51,9%)	52

W okresie 100 dni po przeprowadzeniu allo-HSCT, śmiertelność wyniosła 11,3% (95% CI: 0,0; 23,4), a przeżycie 88,7%.

### **Zestawienie wyników z badań Blincyto (blinatumomab) vs leczenie standardowe**

W AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników uzyskiwanych w badaniach dla leku Blincyto (blinatumomab) oraz dla leczenia standardowego (badanie jednoramienne *MT103-211* oraz retrospektywne badanie obserwacyjne *20120310*).

Wyniki uzyskane na podstawie zestawienia sugerują, iż:

- mediana czasu przeżycia całkowitego była większa u chorych leczonych blinatumomabem [redacted] (odpowiednio 6,1 miesiąca i [redacted]);
- mediana czasu wolnego od nawrotu choroby była dłuższa u chorych leczonych blinatumomabem [redacted] (odpowiednio 5,9 i [redacted]).
- odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej był wyższy u chorych leczonych blinatumomabem [redacted] tj. odpowiednio 17% [redacted]
- prawdopodobieństwo 6. miesięcznego i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%. [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Zestawienie wyników skuteczności BLI oraz SOC (badania *MT103-211*, *20120310*)**

Punkt końcowy		BLI (blinatumomab)	N	SOC (standardowa chemioterapia)	N
Przeżycie całkowite (OS), mediana (zakres) [miesiące]		6,1 (4,2; 7,5)	189	[redacted]	[redacted]
OS, współczynnik (95% CI)	6. mies. OS	0,50 (0,43; 0,57)	189	[redacted]	[redacted]
	12. mies. OS	0,28 (0,20; 0,36)	189	0,15 (0,13; 0,18)	1112
	36. mies. OS	bd	189	[redacted]	[redacted]
Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby u chorych z CR/CRh/CRsg, mediana (zakres) [miesiące]		5,9 (4,8; 8,3)	82	[redacted]	[redacted]
allo-HSCT w czasie CR, %		17%	81	[redacted]	[redacted]

Szczegółowa ocena skuteczności standardowej chemioterapii na podstawie badania *20120310* znajduje się w rozdz. 6.11. AKL wnioskodawcy.

### **Uzupełniająca analiza skuteczności**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykonano uzupełniającą analizę skuteczności. Badanie *MT103-206*, nie spełniało kryterium włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy ze względu na ocenianą w nim inną dawkę blinatumomabu niż we wnioskowanym programie lekowym i ChPL. W związku z tym nie zamieszczono w niniejszym opracowaniu wyników uzupełniającej analizy skuteczności (wyniki znajdują się w rozdz. 6.13. AKL wnioskodawcy).

#### **4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Analizę bezpieczeństwa blinatumomabu (BLI) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *TOWER* (*Topp 2016* – abstrakt konferencyjny) oraz jednoramiennego badania *MT103-211* (publikacje *Topp 2015* i *EMA 2015*).

Wyniki dla badania *TOWER* opublikowano wyłącznie w postaci zaokrąglonych do pełnych liczb odsetków pacjentów, bez podawania dokładnej liczby pacjentów. W związku z powyższym, w AKL wnioskodawcy przeliczono odsetki na liczbę pacjentów, przyjmując największą liczbę chorych z odpowiedzią w grupie leczonej blinatumomabem oraz najniższą możliwą liczbę chorych z odpowiedzią w grupie stosującej leczenie standardowe.



## Zgony

Wyniki dla częstości występowania zgonów u pacjentów stosujących blinatumomab zaimplementowano z jednoramiennego badania *MT103-211* (publikacje *Topp 2015*, *EMA 2015* oraz *Amgen 2016*).

### Badanie jednoramienne *MT103-211*

W trakcie głównej części badania odnotowano 3 zgony (ok. 2%) spowodowane działaniami niepożądanymi. Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 13%-15% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Częstość występowania zgonów (badanie *MT103-211*)

Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	n/N (%)
Zgony spowodowane działaniami niepożądanymi	Główna część badania	FAS	3/189 (1,6%)#
Zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi	Główna część badania	FAS	25/189 (13,2%)&
			28/189 (14,8%)*

# spowodowane posocznicą, posocznicą wywołaną bakterią *Escherichia coli*, zakażeniem wywołanym drożdżakami *Candida*; & dane na podstawie publikacji *Topp 2015*; \* dane na podstawie publikacji *EMA 2015* - komentarz analityków Agencji: najwięcej zgonów było spowodowanych zakażeniem i zarażeniem pasożytniczym (17 os.).

## Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Wyniki odnoszące się do ciężkich zdarzeń niepożądanych zaimplementowano z abstraktu konferencyjnego do randomizowanego badania *TOWER* oraz z jednoramiennego badania *MT103-211* (publikacja *EMA 2015*).

### Badanie randomizowane *TOWER* (abstrakt konferencyjny)

W badaniu *TOWER* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie BLI niż w ramieniu komparatora (62% vs 45%). W przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w ramieniu BLI niż w ramieniu komparatora. W grupie BLI u mniejszego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora występowały zakażenia (28% vs 31%) oraz zaburzenia krwi czy układu chłonnego (14% vs 16%). Częściej u osób stosujących blinatumomab niż u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie dochodziło do zaburzeń układu nerwowego (7% vs 3%), natomiast zespół uwalniania cytokin wystąpił tylko w ramieniu BLI.

Według autorów badania *TOWER*, wyniki uzyskane dla ramienia BLI oraz dla komparatora (standardowe leczenie) były podobne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, BLI vs standardowe leczenie (badanie *TOWER*)

Punkt końcowy	Ogółem, n/N (%)		OR (95% CI)	IS
	BLI	Standardowe leczenie		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	166/266 (62%)*	48/107 (45%)**	2,04 (1,30; 3,21)	TAK
Zakażenia	75/266 (28%)	33/107 (31%)	0,88 (0,54; 1,44)	NIE
Zaburzenia krwi/układu chłonnego	38/266 (14%)	17/107 (16%)	0,88 (0,47; 1,64)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego	19/266 (7%)	3/107 (3%)	2,67 (0,77; 9,21)	NIE
Zespół uwalniania cytokin	9/266 (3%)	0/107 (0%)	4,19 (0,97; 18,05)	NIE

\*26,4 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy; \*\*38,1 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy

### Badanie jednoramienne *MT103-211*

W badaniu *MT103-211* ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 64% pacjentów otrzymujących terapię blinatumomabem (u 121 pacjentów wystąpiło 305 SAE).

Ponadto, analitycy Agencji przedstawili dodatkowe dane odnoszące się do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które zaczerpnięto z publikacji źródłowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane, według autorów badania, ze stosowaniem blinatumomabu stwierdzono u 36,5% pacjentów (u 60 pacjentów

wystąpiło 124 SAE). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zakażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia krwi i układu chłonnego.

U większości pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, zostały one wyleczone. Jednakże większy odsetek wyleczeń odnotowano w subpopulacji pacjentów, u których SAE były związane z podawaniem BLI (81,2%) niż w subpopulacji pacjentów z SAE ogółem (64,5%). W subpopulacji z SAE związanych z BLI częściej niż w subpopulacji z SAE ogółem ciężkie zdarzenie niepożądane pozostało niewyleczone (13,0% vs 10,0%).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, BLI (badanie MT103-211)**

Punkt końcowy	Ciężkie zdarzenie n/N (%)	
	ogółem	związane ze stosowaniem BLI (wg autorów badania)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	121/189 (64,0%)*	69/189 (36,5%)*
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	60/189 (31,7%)*	16/189 (8,5%)*
Zaburzenia układu nerwowego	29/189 (15,3%)*	23/189 (12,2%)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	29/189 (15,3%)*	13/189 (6,9%)*

\* wyniki zostały zaimplementowane z publikacji źródłowych przez analityków Agencji.

**Tabela 25. Następstwa ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupie pacjentów, u których wystąpiły SAE (badanie MT103-211)**

Punkt końcowy	Ciężkie zdarzenie n/N (%)	
	ogółem	związane ze stosowaniem BLI (wg autorów badania)
Ciężkie zdarzenie niepożądane wyleczone	78/121 (64,5%)*	56/69 (81,2%)*
Ciężkie zdarzenie niepożądane niewyleczone	12/121 (10,0%)*	9/69 (13,0%)*
Wynik nieznan	3/121 (2,5%)*	1/69 (1,4%)*

\* wyniki zostały zaimplementowane z publikacji źródłowych przez analityków Agencji.

### Zdarzenia niepożądane (AEs)

Wyniki związane ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs) zaimplementowano z badania TOWER (abstrakt konferencyjny) oraz z jednoramiennego badania MT103-211 (publikacje Topp 2015, EMA 2015).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich pacjentów stosujących blinatumomab (BLI), co zostało zaobserwowane w obu badaniach.

#### Badanie randomizowane TOWER (abstrakt konferencyjny)

Zdarzenia niepożądane występowały w obu ramionach badania TOWER u 99% pacjentów, jednakże w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w ocenianej grupie BLI w porównaniu z komparatorem. W grupie BLI rzadziej niż w grupie stosującej standardowe leczenie występowały AEs w 4. stopniu nasilenia (29% vs 40%) oraz w 5. stopniu nasilenia (11% vs 12%). Jedynie AEs w 3. stopniu nasilenia były częstsze w grupie BLI niż w grupie komparatora (38% vs 34%). Według autorów badania TOWER wyniki bezpieczeństwa dla obu ramion, BLI i standardowego leczenia, były podobne.

W grupie przyjmującej blinatumomab zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej terapią standardową.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 26. Zdarzenia niepożądane, BLI vs standardowe leczenie (badanie TOWER)**

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)		OR (95% CI)	IS
	BLI	Standardowe leczenie		
Zdarzenia niepożądane ogółem	264/266 (99%)*	106/107 (99%)**	1,25 (0,11; 13,88)	NIE
Zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia	102/266 (38%)	36/107 (34%)	1,23 (0,77; 1,96)	NIE
Zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia	<b>78/266 (29%)</b>	<b>43/107 (40%)</b>	<b>0,62 (0,39; 0,99)</b>	<b>TAK</b>
Zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia	51/266 (19%)	20/107 (19%)	1,03 (0,58; 1,83)	NIE
Zakażenia w 5. stopniu nasilenia	30/266 (11%)	13/107 (12%)	0,92 (0,46; 1,84)	NIE

\*631,3 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy; \*\*764,4 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy

### Badanie jednoramienne MT103-211

W badaniu MT103-211 zdarzenia niepożądane, niezależnie od stopnia ich nasilenia, wystąpiły u 99,5% pacjentów. Odsetki dla AEs w 3. i 4. stopniu nasilenia były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu TOWER w ramieniu BLI, natomiast odnotowano mniej niż w badaniu TOWER przypadków zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia (15% vs 19%). Większość (82%) występujących w badaniu MT103-211 zdarzeń niepożądanych była AEs  $\geq$  3. stopnia nasilenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Zdarzenia niepożądane (badanie MT103-211)**

Punkt końcowy	BLI n/N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	188/189 (99,5%)
Zdarzenia niepożądane 1.-2. stopniu nasilenia	33/189 (17,5%)
Zdarzenia niepożądane < 3 stopniu nasilenia	71/189 (38%)
Zdarzenia niepożądane < 4 stopniu nasilenia	56/189 (30%)
Zdarzenia niepożądane < 5 stopniu nasilenia*	28/189 (15%)
Zdarzenia niepożądane $\geq$ 3. stopniu nasilenia	155/189 (82,0%)
Zdarzenia niepożądane $\geq$ 4. stopniu nasilenia	84/189 (44,4%)

\* wyniki zostały zaimplementowane z publikacji źródłowych przez analityków Agencji

### **Ciężkie działania niepożądane**

#### Badanie jednoramienne MT103-211

W badaniu MT103-211 (EMA 2015) ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 69 z 189 pacjentów (36,5%).

### **Działania niepożądane (ADR)**

#### Badanie jednoramienne MT103-211

W badaniu MT103-211 (EMA 2015) działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction*, ADR) wystąpiły u 166 pacjentów (87,5%) ogółem, natomiast u 105 (55,6%) pacjentów były to ADR w stopniu nasilenia  $\geq$  3. stopnia, a u 42 (22,2%) w stopniu nasilenia  $\geq$  4. stopnia. Najczęstszymi stwierdzonymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67,2%), gorączka (59,8%), zakażenia nieznanym patogenem (42,9%), bóle głowy (34,4%), gorączka neutropeniczna (28,0%), obrzęk obwodowy (25,9%), nudności (24,3%), hipokaliemia (23,8%), zakażenia bakteryjne (20,6%), zaparcia (20,6%) oraz niedokrwistość (20,1%).

Szczegóły podano w tabeli poniżej. Ze względu na obszerność dostępnych danych, w tabeli podano wyniki dla działań niepożądanych, które wystąpiły u  $\geq$  15% pacjentów. Podano również wyniki odnoszące się do zespołu uwalniania cytokin i zespołu uwalniania guza, które wg ChPL Blinicyto razem z zakażeniami, incydentami neurologicznymi i neutropenią/gorączką neutropeniczną stanowią jedno z najpoważniejszych działań niepożądanych mogących wystąpić podczas leczenia blinatumomabem. Pozostałe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.15.3. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem blinatumomabu (badanie MT103-211)**

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem N=189	≥ 3. stopnia N=189
Działania niepożądane ogółem	166/189 (87,8%)	105/189 (55,6%)
Reakcje związane z wlewem blinatumomabu	127/189 (67,2%)	26/189 (13,8%)
Gorączka	113/189 (59,8%)	13/189 (6,9%)
Zakażenia nieznanym patogenem	81/189 (42,9%)	47/189 (24,9%)
Ból głowy	65/189 (34,4%)	7/189 (3,7%)
Gorączka neutropeniczna	53/189 (28,0%)	48/189 (25,4%)
Obrzęk obwodowy	49/189 (25,9%)	1/189 (0,5%)
Nudności	46/189 (24,3%)	0/189 (0%)
Hipokaliemia	45/189 (23,8%)	13/189 (6,9%)
Zakażenia bakteryjne	39/189 (20,6%)	25/189 (13,2%)
Zaparcia	39/189 (20,6%)	1/189 (0,5%)
Niedokrwistość	38/189 (20,1%)	27/189 (14,3%)
Kaszel	35/189 (18,5%)	0/189 (0%)
Biegunka	34/189 (18,0%)	1/189 (0,5%)
Neutropenia	33/189 (17,5%)	30/189 (15,9%)
Drżenie	33/189 (17,5%)	1/189 (0,5%)
Ból brzucha	32/189 (16,9%)	5/189 (2,6%)
Dreszcze	29/189 (15,3%)	0/189 (0%)
Zmęczenie	29/189 (15,3%)	2/189 (1,1%)
Bezsenna	29/189 (15,3%)	0/189 (0%)
Zespół uwalniania cytokin	22/189 (11,6%)	3 <sup>^</sup> /189 (1,1%)
Zespół rozpadu guza	8/189 (4,2%)	3/189 (1,6%)

<sup>^</sup> w publikacji *Topp 2015* jako liczbę pacjentów, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin wskazano 3 pacjentów, natomiast w publikacji *EMA 2015* wskazano 2 pacjentów.

### **Analiza porównawcza bezpieczeństwa blinatumomabu i chemioterapii**

W przeglądzie wnioskodawcy wykonano analizę porównawczą bezpieczeństwa blinatumomabu i chemioterapii na podstawie badania *MT103-211* oraz przeglądu systematycznego *Hummel 2016*. Nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę profilu bezpieczeństwa, które odpowiadałyby pod względem populacji z badania *MT103-211*. W *Badaniu 20120310* nie oceniano bezpieczeństwa schematów chemioterapii.

Ze względu na rozbieżności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w danych literaturowych, porównanie bezpośrednie oraz zbiorcze przedstawienie wyników bezpieczeństwa na podstawie przeglądu systematycznego nie było możliwe.

Do przeglądu systematycznego *Hummel 2016* włączono badania, w których oceniano różne schematy chemioterapii. W niniejszej AWA przedstawiono jedynie zakresy odsetków pacjentów, u których wystąpiły wybrane zdarzenia niepożądane w czasie stosowania chemioterapii skojarzonej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Zestawienie wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania blinatumomabu i chemioterapii skojarzonej (badanie MT103-211, Hummel 2016)**

Punkt końcowy	BLI [%]	Chemioterapia skojarzona [%]
Gorączka neutropeniczna	28%	8% - 57%*
Neutropenia	17%	17% - 100%*
Zapalenie płuc	10%	18% - 24%*
Trombocytopenia	11%	9% - 100%*
Posocznica	7%	17% - 60%
Zdarzenia neurologiczne	52%	0% - 100%
Zakażenia	63%*	56% - 100%*

\*wskazane przez analityków Agencji na podstawie publikacji źródłowej *Hummel 2016*.

### **Zbiorcza analiza bezpieczeństwa blinatumomabu**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykonano zbiorczą analizę bezpieczeństwa, na podstawie badania *MT103-211* oraz badania *MT103-206*, które nie spełniało kryterium włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy ze względu na ocenianą w nim inną dawkę blinatumomabu (BLI) niż we wnioskowanym programie lekowym i ChPL. W związku z powyższym, wyników zbiorczej analizy bezpieczeństwa nie zamieszczono w niniejszym opracowaniu. (wyniki te znajdują się w rozdz. 6.17. AKL wnioskodawcy).

#### **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

##### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Blincyto (blinatumomab).

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

Najczęściej występujące działania niepożądane leku Blincyto (blinatumomab) wg ChPL:

- występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, zespół uwalniania cytokin, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, drżenie, zawroty głowy, niedociśnienie, kaszel, zaburzenia żołądka i jelit, wysypka, bóle pleców, kończyn, stawów i kości, gorączka, obrzęki obwodowe, dreszcze, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, reakcje na infuzję i związane z nią objawy;
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): posocznica, zapalenie płuc, leukocytoza, limfopenia, burza cytokinowa, nadwrażliwość, hipofosfatemia, hypoalbuminemia, zespół rozpadu guza, stan splątania, dezorientacja, encefalopatia, afazja, parestezje, drgawki, zaburzenia poznawcze, osłabienie pamięci, tachykardia, obrzęk, zmniejszenie stężenia immunoglobulin, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- występujące niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zespół przesiąkania włóściczk.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących z raportów FDA oraz bazy zgłoszeń ADRReports. W dokumencie FDA opisano specjalne ostrzeżenia dotyczące związanego ze stosowaniem blinatumomabu występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności. W bazie ADRReports przedstawiono odnotowane liczby przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem blinatumomabu, pokrywały się one z tymi wymienionymi w ChPL.

W dniach 29-30.10.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Informacja przedstawiona przez wnioskodawcę w zakresie informacji dotyczących ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na stronach URPL, EMA oraz FDA jest kompletna.

Na stronie EMA odnaleziono jedną dodatkową informację dotyczącą działań niepożądanych leku Blincyto, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku przez wnioskodawcę:

- informacja dotycząca dodania do ChPL leku Blincyto (blinatumomab) ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zapalenia trzustki oraz złagodzenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Źródło: FDA 2014, ChPL Blincyto, EMA 2016

### **4.3. Komentarz Agencji**

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab). Do przeglądu wnioskodawcy włączono jedno niezakończone jeszcze randomizowane badanie otwarte *Topp 2016* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu z chemioterapią (opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego) oraz jedno eksperymentalne badanie jednoramienne *MT103-211* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu. Dodatkowo, opierając się na wynikach badania *MT103-211* oraz retrospektywnej analizy *20120310* oceniającej różne schematy chemioterapii, przedstawiono zestawienie wyników skuteczności blinatumomabu i standardowej chemioterapii, natomiast w ramach analizy porównawczej

dotyczącej bezpieczeństwa wykorzystano wyniki badania *MT103-211* oraz przeglądu systematycznego *Hummel 2016*.

We włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotny punkt końcowy, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem.

Kryteria włączenia pacjentów do badań dotyczących blinatumomabu, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zgadzają się z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”.

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę stwierdzono, iż leczenie blinatumomabem (BLI) pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez chromosomu Philadelphia stanowi terapię bardziej skuteczną niż stosowanie standardowej chemioterapii. Należy jednocześnie zauważyć, iż do przeglądu włączono dowody naukowe niskiej jakości, w tym badanie RCT porównujące blinatumomab z chemioterapią opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Na podstawie wyników badania RCT *TOWER* (abstrakt konferencyjny) można stwierdzić, iż pacjenci stosujący blinatumomab uzyskali istotnie statystycznie ( $p=0,011$ ) dłuższy czas przeżycia całkowitego (mediana) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie (odpowiednio: 7,8 miesiąca vs 4,0 miesiąca). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą (CR), jak również odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CR z częściową regeneracją hematopoezy lub CR z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh/CRi) były istotnie statystycznie wyższe w ramieniu stosującym BLI niż w ramieniu komparatora (odpowiednio: 39% vs 19% oraz 46% vs 28%).

Zestawienie wyników uzyskiwanych w pojedynczych badaniach dla leku Blincyto (blinatumomab) oraz dla leczenia standardowego wskazują, iż stosowanie blinatumomabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego, wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu, a także ze wzrostem odsetka pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej, w porównaniu do leczenia standardowego.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę w przeglądzie systematycznym analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badania RCT *TOWER* (abstrakt konferencyjny) wykazała, iż zdarzenia niepożądane ogółem występowały z równą częstością u pacjentów stosujących blinatumomab oraz standardowe leczenie, jednakże w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w ocenianej grupie BLI w porównaniu z komparatorem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej blinatumomab w porównaniu z pacjentami stosującymi standardowe leczenie (odpowiednio: 62% vs 45%).

W badaniu jednoramiennym wykazano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak w badaniu RCT (99,5%). Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia  $\geq 3$  występowały u 82% pacjentów, ciężkie AEs stwierdzono u 64% pacjentów. Zgony spowodowane działaniami niepożądanymi odnotowano u 3 osób (1,6%). Działania niepożądane (ADR) wystąpiły u 88% pacjentów, ADR w stopniu nasilenia  $\geq 3$  stwierdzono u 56% pacjentów, a ciężkie ADR u 37%. Najczęstszymi ADR były reakcje związane z wlewem blinatumomabu, gorączka oraz zakażenia nieznanym patogenem.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne: *Hummel 2016* oraz *Kobold 2015*. Przegląd *Hummel 2016* podsumowujący profil bezpieczeństwa aktualnie stosowanych w R/R ALL chemioterapii w przeglądzie wnioskodawcy został wykorzystany do analizy porównawczej blinatumomabu ze standardową chemioterapią. Natomiast na podstawie przeglądu *Kobold 2015* potwierdzono, iż 43% pacjentów z R/R ALL Ph(-) leczonych blinatumomabem uzyskało remisję całkowitą, jednocześnie zastrzeżono, że wpływ blinatumomabu na przeżycie całkowite musi zostać jeszcze potwierdzony. Zgodnie z przeglądem *Kobold 2015* zdarzenia niepożądane w 3. – 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 83% pacjentów.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Według autorów analizy wnioskodawcy „Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w programie lekowym”.

##### Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

- blinatumomab (BLI),
- leczenie standardowe (schematy chemioterapeutyczne).

##### Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. Narodowy Fundusz Zdrowia).

Ze względu na nieznaczące różnice pomiędzy perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowego pokazywania wyników w perspektywie wspólnej.

##### Horyzont czasowy

- dożywotni horyzont czasowy.

Początek modelowania rozpoczyna się w 40. roku życia chorego, a obserwacja trwa 5 lat. Średnią długość przeżycia w 45. roku życia oszacowano na podstawie danych z GUS.

##### Model

W analizie koszty-użyteczność, autorzy analizy ekonomicznej wykorzystali dostarczony przez Wnioskodawcę model skonstruowany w programie MS Excel.

Według modelu wnioskodawcy, chorzy mogą znaleźć się w trzech stanach zdrowia:

- **remisja:** całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*), całkowita remisja z częściową poprawą hematologiczną (CRh, ang. *complete remission with partial hematological recovery*) lub całkowita remisja w grupie badawczej, zdefiniowana jak w badaniu historycznym (CRsg, ang. *complete remission by study group*);
- **progresja choroby:** choroba progresywna (PD, ang. *progressive disease*), częściowa remisja (PR, ang. *partial remission*) lub aplastyczne zmiany w szpiku kostnym (ABM, ang. *aplastic bone marrow*);
- **zgon.**

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie (CR/CRh) oraz dane dotyczące przeżycia dla ocenianej interwencji zaczerpnięto z jednoramiennego badania *MT103-211*, natomiast dane dla komparatora, zostały uwzględnione z retrospektywnego badania obserwacyjnego (które powstało przez połączenie historycznych danych klinicznych dla chorych leczonych chemioterapią – chorzy z interwencji kontrolnej mieli cechy podobne do chorych uczestniczących w badaniu *MT103-211*).

### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty substancji czynnych (koszty w ramieniu ocenianej interwencji dla substancji czynnej blinatumomab oraz koszty w ramieniu komparatora dla substancji czynnych wchodzących w skład schematów hyper-CVAD R-hyper-CVAD, FLAM, mini-FLAM),
- koszty hospitalizacji
- koszty monitorowania
- koszty dodatkowe związane z leczeniem (pełna morfologia krwi z parametrami biologicznymi oraz mielogram)
- koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych
- koszty opieki paliatywnej

Koszt blinatumomabu określono na podstawie wniosku refundacyjnego, a koszty innych substancji czynnych zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 25.02.2016 r., natomiast pozostałe koszty oszacowano na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ na 2015 rok. Przy szacowaniu kosztów związanych z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych wykorzystano także dane ze statystyk JGP oraz publikacji *Ruutu 1997* i *Bolwell 2004*.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności zawarte w publikacji *Aristides 2015* - badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii w populacji dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B.

Tabela 30. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
CZN Blincyto		Wniosek refundacyjny
Średnia liczba zużytych fiolek Blincyto w terapii	42	Topp 2015
Udział schematów chemioterapii	Tabela 8. AE wnioskodawcy	Badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Wartości użyteczności	Tabela 33. AE wnioskodawcy	Aristides 2015



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie dożywnym, w wariancie bez RSS (z RSS)

Parametr	BLI	Leczenie standardowe
<i>Efekty</i>		
Efekt [QALY]	2,61	1,15
Efekt inkrementalny [QALY]	1,46	
<i>Koszty</i>		
Koszt leku [PLN]	588 000,00	6 993,02
Koszt hospitalizacji [PLN]	28 080,00	28 600,00
Koszt monitorowania [PLN]	686,69	292,50
Koszty dodatkowe związane z leczeniem [PLN]	653,38	482,01
Koszty związane z przeszczepieniem [PLN]	69 743,18	39 108,33
Koszty opieki paliatywnej [PLN]	7 111,68	7 694,37
Koszt całkowity [PLN]	694 274,93	83 170,23
Koszt inkrementalny [PLN]	611 104,70	
<i>ICUR</i>		
ICUR [PLN/QALY]	417 486,35	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie blinatumomabu w miejsce leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania blinatumomabu vs leczenie standardowe wyniósł w wariancie bez RSS 417 486,35 PLN/QALY (w wariancie z RSS                     ). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszącego 125 955 zł<sup>1</sup>, wynosi w wariancie bez RSS 3 385,92 zł (w wariancie z RSS                     ). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z publikacją Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014, analitycy Agencji dokonali oszacowań wartości progowej ceny zbytu netto względem nowej wysokości progu. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy, oszacowana w ramach obliczeń własnych Agencji wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszącego 130 002 zł<sup>2</sup>, wynosi w wariancie bez RSS 3 510,30 zł (w wariancie z RSS                     ). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z wynikami badania *TOWER* bezpośrednio porównującego blinatumomab ze schematami chemioterapii, które opublikowano w postaci abstraktu konferencyjnego (według autorów abstraktu stosowanie blinatumomab w porównaniu do leczenia standardowego, wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia całkowitego: odpowiednio 7,8 miesiące vs 4,0 miesiące, HR=0,71, p=0,011) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

<sup>1</sup> wysokość progu opłacalności aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

<sup>2</sup> wysokość progu opłacalności aktualna na dzień zakończenia prac nad AWA.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla następujących parametrów (szczegółowy wykaz parametrów znajduje się w tabeli 39 na str. 66-69 AE wnioskodawcy):

- Stopy dyskonta
- Jakość życia w stanie remisji oraz progresji choroby, a także jakość życia długoterminowa
- Chemioterapia: koszt leków, hospitalizacji, koszt monitorowania na cykl
- Blinicyto: liczba zużytych fiolek, dzienny koszt hospitalizacji, miesięczny koszt programu lekowego
- Koszt morfologii krwi z parametrami biologicznymi, koszt mielogramu + morfologii krwi z parametrami biologicznymi
- Koszt przeszczepu od rodzeństwa oraz od dawcy alternatywnego, koszt diagnostyki dawcy, koszt leczenia przewlekłego GVHD, ostrego GVHD, a także sterydoopornego GVHD,
- Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy
- Koszt opieki paliatywnej
- Prawdopodobieństwa przeżycia

Parametrami, które w największym stopniu wpływają na wynik analizy ekonomicznej wnioskodawcy są wartości stóp dyskontowych, a także przyjęte prawdopodobieństwo przeżycia (patrz poniższa tabela). Dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy zmiana ICUR względem wartości z analizy podstawowej była nie większa niż 12%, przy czym dla większości parametrów nie przekroczyła 2%.

**Tabela 32. Wybrane wyniki analizy wrażliwości w horyzoncie dożywotnim, w wariancie bez RSS (z RSS)**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej (%)	Progowa cena zbytu netto [PLN] (próg 125 955 zł) <sup>^</sup>	Progowa cena zbytu netto [PLN] (próg 130 002 zł) <sup>^^</sup>
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	417 486,35	n/d	3 385,92	3 510,30
Stopy dyskonta	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	504 368,84	20,81%	2 719,10	2 822,05
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	237 068,61	-43,22%	6 331,58	6 550,63
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	237 055,44	-43,22%	6 332,29	6 551,34
Prawdopodobieństwa przeżycia* (współczynnik)	1,00	0,73	861 974,43	106,47%	1 384,88	1 447,79
	1,00	1,27	276 821,11	-33,69%	5 351,91	5 542,10

\* niższe wartości wskazują na wyższą śmiertelność i niższą przeżywalność i odwrotnie; <sup>^</sup> względem progu opłacalności wynoszącego 125 955 zł (wartość aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego); <sup>^^</sup> względem progu opłacalności wynoszącego 130 002 zł (wartość aktualna na dzień zakończenia prac nad AWA).

**Komentarz analityków Agencji:** Patrz także rozdz. 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji* z oszacowaniami uwzględniającymi alternatywne względem analiz wnioskodawcy wartości użyteczności, a także alternatywną długość horyzontu czasowego analizy ekonomicznej.



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego. Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna (tj. płatnika publicznego i pacjenta) nie została uwzględniona.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Założenie o przewadze blinatumomabu nad leczeniem standardowym (chemioterapią) jest zgodne z wynikami opublikowanymi w abstrakcie konferencyjnym do badania <i>TOWER (Topp 2016)</i> , niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż schematy chemioterapii stosowane w aktualnej praktyce w Polsce, które uwzględniono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, nieco różnią się od schematów chemioterapii stosowanych w badaniu <i>TOWER</i> .
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Struktura modelu

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu zagranicznym, dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej.

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego stąd nie było możliwości przeprowadzenia porównania ze strukturą ocenianego modelu.

Przyjęta przez wnioskodawcę technika analityczna (tj. analiza kosztów-użyteczności) jest taka sama jak w modelach ekonomicznych ocenianych przez szkocką oraz australijską agencję (rekomendacja refundacyjna *SMC 2016* oraz *PBAC 2015*). Dodatkowo stany zdrowotne przyjęte w ocenianym modelu są takie same jak w przypadku rekomendacji *SMC 2016*.

##### Komparatory

W modelu ekonomicznym, jako komparator uwzględniono schematy chemioterapii wskazane przez ekspertów klinicznych wnioskodawcy. Jako najczęściej stosowane schematy leczenia w Polsce wskazano: Hyper-CVAD, R-hyper-CVAD, FLAM i mini-FLAM.

Wybranie chemioterapii jako komparatora jest zasadne (chemioterapię wskazano jako komparator także w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych *SMC 2016* oraz *PBAC 2015*).

#### Horyzont czasowy

Według autorów analizy ekonomicznej (zgodnie z rozdz. 4, str. 16 AE wnioskodawcy) wyniki zaprezentowano w 9. letnim horyzoncie czasowym, przy czym nie jest to zgodne ze stanem faktycznym. Według dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego, wszystkie wyniki zaprezentowane w papierowej wersji analizy odnoszą się do dożywotniego horyzontu czasowego.

Należy podkreślić, że w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie testowano parametru jakim jest horyzont czasowy, co w świetle odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (*PBAC 2015* oraz *SMC 2016*) jest podejściem nieuzasadnionym. W rekomendacji *SMC 2016* w modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy wynoszący 10 oraz 15 lat.

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych Agencji testowano krótszy horyzont czasowy (przyjęto wartości zgodnie z wymienionymi w rekomendacji refundacyjnej *SMC 2016*).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Modelowanie przeżycia

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (KM) dla całkowitego przeżycia, dla grupy Blinicyto uzyskano z badania *MT103-211*, natomiast dla komparatora z badania historycznego (*Amgen 2014*). W celu przeprowadzenia modelowania konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badań, co wiąże się z dużą niepewnością (czas obserwacji w badaniu dla ocenianej interwencji kończy się na 25 miesiącu, natomiast dla komparatora na 60. miesiącu). Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy testowano zarówno wyższe jak i niższe niż w analizie podstawowej prawdopodobieństwa przeżycia.

#### Koszty

W rekomendacji *SMC 2016* poruszono kwestię kosztów specjalistycznej pompy infuzyjnej wymaganej do podania blinatumomabu. Według autorów rekomendacji w modelu otrzymanym do oceny były one niedoszacowane. W analizach wnioskodawcy, będących przedmiotem niniejszej oceny nie odniesiono się do kwestii ewentualnych kosztów związanych z jej zakupem. Należy zaznaczyć, że pominięcie tych kosztów powoduje niedoszacowanie kosztów całkowitych w ramieniu ocenianej interwencji.

W analizie wnioskodawcy, w analizie podstawowej przyjęto liczbę zużytych fiolek leku Blinicyto (blinatumomab) na poziomie 42. Nie jest to wartość zgodna z odnalezionymi rekomendacjami refundacyjnymi *SMC 2016* oraz *PBAC 2015*, w których w ocenianych modelach przyjęto liczbę fiolek na poziomie 46. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano ten parametr dla wartości większej niż 46, tj. dla wartości [redacted] fiolek.

W wycenie kosztów w ramieniu blinatumomabu oraz w ramieniu leczenia standardowego wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań. Należy podkreślić, iż w ramach analizy wrażliwości testowano ten parametr.

Przyjęto, że koszty związane z leczeniem działań niepożądanych będą wliczone w koszt ciągłej hospitalizacji i monitorowania chorego.

#### Skuteczność

Modelowanie danych dotyczących skuteczności blinatumomabu względem komparatora opiera się na danych nieporównawczych, co wiąże się ze znaczną niepewnością uzyskiwanych w modelu efektów zdrowotnych. Niemniej jednak należy podkreślić, że założenie o przewadze blinatumomabu nad leczeniem standardowym jest zgodne z wynikami opublikowanymi w abstrakcie konferencyjnym do badania *TOWER (Topp 2016)*, w którym bezpośrednio porównano blinatumomab ze schematami chemioterapii. Według autorów tego abstraktu wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących blinatumomab w porównaniu do pacjentów stosujących leczenie standardowe (odpowiednio 7,8 miesiące vs 4,0 miesiące, HR=0,71, p=0,011). W abstrakcie konferencyjnym *Topp 2016* nie podano okresu obserwacji, a ponieważ dane dotyczące przeżycia całkowitego zawierały tylko końcowe wyniki niemożliwa była ich implementacja w modelu wnioskodawcy.

### Użyteczności

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej dla stanu „remisja” oraz „progresja choroby” są tożsame z wartościami wskazanymi w rekomendacjach refundacyjnych *SMC 2016* oraz *PBAC 2015*. W rekomendacji *SMC 2016* zwrócono uwagę na dużą różnicę wartości użyteczności pomiędzy stanami „remisja” oraz „progresja choroby”, przy czym stwierdzono że może to być właściwe złożenie, niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności – niższą dla stanu „remisja” (0,75) oraz wyższą dla stanu „progresja choroby” (0,45). W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy także testowano alternatywne wartości użyteczności, które wyznaczono na podstawie badania *Aristides 2015*.

W ramach obliczeń własnych Agencji testowano alternatywne wartości użyteczności wskazane w rekomendacji *SMC 2016*.

### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

- „Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach zestawienia badań jednoramiennych oraz badania historycznego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe”.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał, że w ramach walidacji wewnętrznej modelu

- każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników,
- sprawdzano, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów,
- przeprowadzono analizę wrażliwości.

Ponadto wnioskodawca wskazał, że w celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Ostatecznie nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania blinatumomabu w ocenianym wskazaniu.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Obliczenia własne Agencji dla analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, z uwzględnieniem uwag wskazanych w rozdz. 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszego opracowania: przyjęto alternatywną długość horyzontu czasowego analizy, a także alternatywne wartości użyteczności dla stanu remisja oraz progresja choroby.

Tabela 34. Dodatkowa analiza wrażliwości w wariancie bez RSS (z RSS) wg obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej (%)	Progowa cena zbytu netto [PLN] (próg 125 955 zł) <sup>^</sup>	Progowa cena zbytu netto [PLN] (próg 130 002 zł) <sup>^^</sup>
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	417 486,35	n/d	3 385,92	3 510,30
Horyzont czasowy	dożywotni	10 lat	913 161,26	118,73%	1 284,68	1 341,54
		15 lat	706 067,83	69,12%	1 803,77	1 877,31
Wartości użyteczności dla stanu remisja	0,84	0,75	431 373,83	3,33%	3 261,30	3 381,67
Wartości użyteczności dla stanu progresja choroby	0,35	0,45	417 819,09	0,08%	3 382,84	3 507,12

<sup>^</sup> względem progu opłacalności wynoszącego 125 955 zł (wartość aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego); <sup>^^</sup> względem progu opłacalności wynoszącego 130 002 zł (wartość aktualna na dzień zakończenia prac nad AWA).

Obliczenia własne Agencji wskazują, że przyjęcie alternatywnych niż w analizie podstawowej wartości użyteczności, w niewielkim stopniu wpływa na wynik analizy ekonomicznej, z kolei przyjęcie krótszego horyzontu czasowego ma duży wpływ na wzrost współczynnika ICUR (wzrost o 119 % oraz o 69 % odpowiednio dla 10. oraz 15. letniego horyzontu czasowego).

#### 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Przyjęta przez wnioskodawcę technika analityczna (tj. analiza kosztów-użyteczności) jest taka sama jak w modelach ekonomicznych ocenianych przez szkocką oraz australijską agencję (*SMC 2016*, *PBAC 2015*). Dodatkowo stany zdrowotne przyjęte w ocenianym modelu są takie same jak w przypadku rekomendacji *SMC 2016*.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę charakteryzuje się dużą wrażliwością względem przyjętego horyzontu czasowego analizy, a także w odniesieniu do wartości przyjętego prawdopodobieństwa przeżycia.

Modelowanie danych dotyczących skuteczności blinatumomabu względem komparatora opiera się na danych nieporównawczych, co wiąże się ze znaczną niepewnością uzyskiwanych w modelu efektów zdrowotnych. Niemniej jednak należy podkreślić, że założenie o przewadze blinatumomabu nad leczeniem standardowym jest zgodne z wynikami opublikowanymi w abstrakcie konferencyjnym do badania *TOWER* (*Topp 2016*), w którym bezpośrednio porównano blinatumomab ze schematami chemioterapii. Według autorów tego abstraktu wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących blinatumomab w porównaniu do pacjentów stosujących leczenie standardowe (odpowiednio 7,8 miesiące vs 4,0 miesiące, HR=0,71, p=0,011). W abstrakcie konferencyjnym *Topp 2016* nie podano okresu obserwacji, a ponieważ dane dotyczące przeżycia całkowitego zawierały tylko końcowe wyniki niemożliwa była ich implementacja w modelu wnioskodawcy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek: stosowany w programie lekowym.

##### Populacja

Populacja dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2. letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2017-2018.

##### Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty hospitalizacji (w ramach hospitalizacji koszty przepisania i podania leku), koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty dodatkowe związane z leczeniem (parametry biochemiczne, morfologia, mielogram), koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, koszty opieki paliatywnej.

Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych zostały wliczone w koszty hospitalizacji, stąd nie są uwzględniane jako osobna kategoria kosztowa.

##### Kluczowe założenia

- scenariusz istniejący - obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego;
- scenariusz nowy - przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w ramach Programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

W ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla wariantu minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego. Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Na podstawie danych z GUS określono populację dorosłych w Polsce w latach 2016-2018. W oparciu o publikację *Seferyńska 2014* przyjęto wskaźnik zachorowalności na ALL w populacji osób dorosłych na poziomie 0,4/100 000 oraz odsetek chorych na białaczkę wywodzącą się z limfocytów B, wynoszący 76% (zakres 68 - 83%). Na podstawie publikacji *Gökbuğet 2012* i *NCI 2015* określono, że 95% z chorych na białaczkę wywodzącą się z limfocytów B, ma białaczkę pochodzącą od limfocytów niedojrzałych. Następnie na podstawie publikacji *Krawczyk-Kulis 2010* określono odsetek chorych bez chromosomu *Philadelphia*, wynoszący 75%. Na końcu, korzystając z danych z *Kantarjian 2004*, *Tavernier 2007* i *Oriol 2010* wyznaczono, że ok. 51% stanowią osoby na oporną lub nawrotową chorobę.

### Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora, w analizie wnioskodawcy określono na podstawie dokumentów otrzymanych od wnioskodawcy. Przyjęto, że w I roku refundacji produkt leczniczy Blincyto uzyskał [redacted]. W analizie wrażliwości przetestowano dodatkowe warianty [redacted].

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Oszacowania populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku	[redacted]	[redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, roczne koszty [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
<b>Koszty wnioskowanego leku</b>	0	0	0	0
<b>Koszty pozostałe</b>	2,91	2,91	2,91	2,91
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>2,91</b>	<b>2,91</b>	<b>2,91</b>	<b>2,91</b>
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty wnioskowanego leku</b>	16,46	20,58	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty pozostałe</b>	3,56	3,72	3,56	3,72
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>20,02</b>	<b>24,30</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty wnioskowanego leku</b>	16,46	20,58	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty pozostałe</b>	0,65	0,81	0,65	0,81
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>17,11</b>	<b>21,39</b>	[redacted]	[redacted]

Według oszacowań wnioskodawcy, realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS. W pierwszym roku wydatki wzrosną o 17,11 mln zł, a w drugim roku o 21,39 mln zł (w wariantcie z RSS odpowiednio [redacted]).



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

Tabela 37. 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/?	Za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie wyznaczono odsetek osób z oporną lub nawrotową chorobą (patrz komentarz w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy) .
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udział w rynku wnioskowanej technologii przyjęto na podstawie danych od wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Blincyto nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki dla wariantu minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego. Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

##### Populacja

W analizie wpływu na budżet, wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej, które wg analityków Agencji, nie są wystarczająco klarowne w zakresie oszacowania odsetka osób z chorobą nawrotową oraz odsetka osób opornych na leczenie. Wymieniono jedynie publikacje, z których korzystano: *Kantarjian 2004*, *Tavernier 2007* oraz *Oriol 2010*, oraz wyniki obliczeń poszczególnych składowych, bez wskazania wartości wyjściowych oraz jednoznacznego źródła ich pochodzenia. Niemniej jednak kalkulacje przeprowadzone przez analityków Agencji na podstawie wskazanych przez wnioskodawcę publikacji (oraz publikacji dodatkowych – powiązanych z badaniami *Tavernier 2007* i *Oriol 2010*), wskazują, że wielkość populacji docelowej mieści się w wariancie maksymalnym obliczeń wnioskodawcy.

Dodatkowo należy podkreślić, że dane zaczerpnięte do wyliczenia odsetka nawrotów oraz oporności na leczenie zostały zaczerpnięte z badań, które włączały osoby w wieku  $\geq 15$  lat z ostrą białaczką limfoblastyczną, w większości badań pochodzącą zarówno z limfocytów T jak i B, dojrziałych oraz niedojrziałych, z obecnością lub

bez chromosomu Philadelphia co stanowi ograniczenie oszacowania. W żadnym przypadku nie udało się odnaleźć danych, które wskazywałyby na odsetek nawrotów oraz oporności na leczenie w populacji ocenianej (osoby dorosłe z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia).

#### Koszty

Po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ, z którego zaczerpnięto koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii, przy czym przeprowadzone przez analityków Agencji oszacowania wskazują, iż zmiany te wpływają w niewielkim stopniu na wynik analizy wpływu na budżet, stąd odstąpiono od ich przedstawiania w ramach niniejszej AWA.

W wycenie kosztów w ramieniu blinatumomabu oraz w ramieniu leczenia standardowego wykorzystano wyniki badania ankietowego, co wiąże się z niepewnością tych oszacowań. Należy podkreślić, iż w ramach analizy wrażliwości testowano ten parametr.

W modelu wnioskodawcy koszty związane z leczeniem działań niepożądanych zostały wliczone w koszty hospitalizacji.

#### Udziały w rynku

Udział w rynku wnioskowanej technologii przyjęto na podstawie danych od wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż w oszacowaniach analizy podstawowej, dla drugiego roku [redacted]. Ponadto parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

#### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

Według AWB wnioskodawcy ograniczenia przedstawione w AE dotyczące kosztów uwzględnionych technologii oraz modelowania występują również w AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### **Wyniki analizy scenariuszy skrajnych**

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji.

**Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]**

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	17,11	21,39	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	15,16	18,95	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	19,56	24,45	[redacted]	[redacted]

W perspektywie płatnika publicznego bez uwzględniania RSS, w wariantach minimalnym przewidywane dodatkowe wydatki wyniosą ok. 15,16 mln zł w I roku oraz 18,95 mln zł w II roku refundacji [redacted]. W wariantach maksymalnym, bez uwzględniania RSS przewidywane dodatkowe wydatki wyniosą 19,56 mln zł w I roku oraz 24,45 mln zł w II roku refundacji [redacted].

#### **Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości**

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano następujące parametry:

- Blincyto: udział w rynku w I roku, liczba zużytych fiolek, dzienny koszt hospitalizacji, miesięczny koszt programu lekowego,
- Chemioterapia: koszt leków, koszt hospitalizacji, koszt monitorowania chemioterapii na cykl,
- Koszt morfologii krwi z parametrami biologicznymi, koszt mielogramu + morfologii krwi z parametrami biologicznymi,

- Koszt przeszczepu od rodzeństwa, koszt przeszczepu od dawcy alternatywnego, koszt diagnostyki dawcy, koszt leczenia przewlekłego GVHD, ostrego GVHD, a także sterydoopornego GVHD,
- Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy,
- Koszt opieki paliatywnej,
- Prawdopodobieństwo przeżycia.

Szczegółowe informacje dotyczące założeń i wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości są dostępne w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3. Analiza wrażliwości.

Przy zmianie każdego z ww. parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wynik analizy są: udział w rynku leku Blincyto w I roku oraz liczba zużytych fiolek leku Blincyto. Najniższy koszt inkrementalny wyniósł 14,97 mln zł w I roku oraz 18,95 mln zł w II roku refundacji ( ), natomiast najwyższy koszt inkrementalny wyniósł 19,25 mln zł w I roku oraz 23,98 mln zł w II roku refundacji ( ).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów oraz dodatkowych ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych blinatumomabu (produkt leczniczy Blincyto), niezależnie od analizowanego scenariusza (minimalny/prawdopodobny/maksymalny) nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązania, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Blincyto. W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem BIA, tj. obejmujący okres od stycznia 2017 do końca grudnia 2018 roku.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano obniżenie „ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w *Obwieszczeniu MZ* w sprawie wykazu leków refundowanych) przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup leków”. Wnioskodawca proponuje obniżenie ceny urzędowej o 3,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, uwolniłoby około 47,06 mln PLN.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy**

Katalog	Oszczędności [mln PLN]
Oszczędności w ramach programu lekowego	40,72
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	6,34
<b>Suma oszczędności</b>	<b>47,06</b>

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest wyższa od oszacowanego przez wnioskodawcę wzrostu kosztów refundacji z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### ❖ Komentarz analityków Agencji

#### Kryteria kwalifikacji

W ocenianym programie lekowym, wskazano, iż: „Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:

- 1) pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję;
- 2) pacjenci ze wznową hematologiczną choroby”.

Powyższe kryteria kwalifikacji do programu są zgodne z zapisami w ChPL, jednakże w programie lekowym nie zdefiniowano całkowitej remisji hematologicznej ani wznowy hematologicznej choroby.

#### Kryteria wyłączenia z programu

„Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu”.

Zgodnie z ChPL Blincyto, przeciwwskazaniem do jego stosowania jest nadwrażliwość na blinatumomab, a także na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w ChPL.

„Progresja w trakcie leczenia blinatumomabem”.

We wnioskowanym programie lekowym nie określono kryteriów, na podstawie których należy stwierdzić progresję choroby wykluczającą udział pacjenta w programie.

„Karmienie piersią”.

W ChPL Blincyto karmienie piersią wymienione jest jako jedno z dwóch przeciwwskazań do stosowania blinatumomabu. Ze względu na brak informacji dotyczących wydzielania blinatumomabu i jego metabolitów do mleka kobiecego, a także brak możliwości wykluczenia ryzyka dla karmionego dziecka, stwierdzono, iż „zapobiegawczo karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu”.

#### Określenie czasu leczenia w programie

Określony w programie czas leczenia „u chorych można zastosować dwa cykle leczenia” jest zawężony w porównaniu z zapisami w ChPL. W ChPL Blincyto u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję można dodatkowo podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej blinatumomabem.

#### Dawkowanie

Zapisy programu lekowego odnoszące się do dawkowania blinatumomabu są zgodne z ChPL produktu Blincyto.

### ❖ Uwagi ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 9 ekspertów klinicznych, przy czym do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię” 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Belgia – <https://kce.fgov.be/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca> oraz <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.10.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Blincyto” oraz „blinatumomab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację negatywną oraz 1 rekomendację, w której w zależności od stosowanych wcześniej linii leczenia wydano rekomendację negatywną lub warunkowo pozytywną. Dodatkowo, na stronie *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE, Irlandia) odnaleziono informację z 2015 roku, w której nie zaleca się przeprowadzania pełnej oceny farmakoekonomicznej oraz że NCPE nie był w stanie zarekomendować refundacji leku Blincyto w danym czasie.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści stosowania leku Blincyto, wysoką częstość remisji oraz potrzebę dostępności większej ilości opcji terapeutycznych dla pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty leczenia lekiem Blincyto oraz brak badań porównawczych. W 2 wytycznych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją: stosowanie leku Blincyto jako II linię terapii (*HAS 2016*, Francja) oraz stosowanie leku Blincyto u pacjentów, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 linie chemioterapii (*pCODR 2016*, Kanada).

### Komentarz analityka Agencji:

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych podkreślana jest kwestia braku badań porównawczych, jednakże należy zwrócić uwagę, iż w trakcie realizacji jest randomizowane badanie *TOWER* bezpośrednio porównujące lek Blincyto (blinatumomab) z leczeniem standardowym i obecnie dostępne są już jego częściowe wyniki opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2016</b> <b>All Wales Medicines Strategy Group</b> <b>Walia</b>	<p><u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia.</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b>, ponowna ocena powinna zostać przeprowadzona po 3 latach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Blinatumomab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia. Rekomendacja ma zastosowanie jedynie w okolicznościach, gdy zastosowano zaakceptowany instrument podziału ryzyka (<i>Wales Patient Access Scheme</i>) lub gdy cena jest równa albo niższa niż cena wynikająca z instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Blinatumomab (Blincyto) spełnia wymagania dotyczące statusu leku ultra-sierocego.</p>



Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>HAS 2016</b></p> <p><b>Haute Autorité de Santé</b></p> <p><b>Francja</b></p>	<p><u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez chromosomu Philadelphia (Ph- B-ALL).</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b>, lek przeznaczony do użytku szpitalnego, stosowany jako II linia terapii pacjentów z Ph- B-ALL.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano skuteczność blinatumomabu w odniesieniu do remisji całkowitej (ang. <i>complete remission</i>, CR) oraz remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy (ang. <i>complete remission with partial haematological recovery</i>, CRh). Rzeczywista korzyść stosowania blinatumomabu jest znacząca. Komisja HAS zamierza dokonać kolejnej oceny leku Blincyto po opublikowaniu ostatecznych wyników randomizowanego badania III fazy TOWER porównującego lek Blincyto z różnymi schematami chemioterapii.</p>
<p><b>SMC 2016</b></p> <p><b>Scottish Medicines Consortium</b></p> <p><b>Szkocja</b></p>	<p><u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia.</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Istnieje niewiele alternatywnych opcji terapeutycznych zgodnych ze wskazaniem i ograniczają się one do ponownego zastosowania chemioterapii, leczenia paliatywnego oraz leczenia wspomagającego. Badania II fazy wykazały, iż stosowanie blinatumomabu wpływa na wysoką częstość remisji, zwiększa szanse na przeżycie po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) oraz może wpływać na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia niektórych pacjentów. W związku z brakiem innych opcji terapeutycznych o udowodnionych korzyściach oraz faktu, iż blinatumomab stanowi potencjalną możliwość wyleczenia, a także w związku ze statusem leku sierocego, uznano, iż blinatumomab może być stosowany pomimo wysokich kosztów.</p>
<p><b>pCODR 2016</b></p> <p><b>Pan-Canadian Oncology Drug Review</b></p> <p><b>Kanada</b></p>	<p><u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p><b>negatywna</b> – rekomendacja odnosi się do pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia (Ph-), u których zastosowano tylko jedną linię chemioterapii;</p> <p><b>pozytywna warunkowa</b> - rekomendacja odnosi się do pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia (Ph-), u których zastosowano co najmniej 2 linie leczenia, pod warunkiem wykazania opłacalności na akceptowalnym poziomie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do pacjentów z ALL Ph-, u których zastosowano jedną linię chemioterapii eksperci pCODR uznali, iż nie ma pewności istnienia klinicznych korzyści stosowania we wnioskowanej populacji blinatumomabu nad chemioterapią, ze względu na ograniczenia dotyczące dowodów pochodzących z badań klinicznych: nie było możliwości oszacowania odsetka allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych, całkowitego przeżycia, przeżycia wolnego od nawrotu choroby, toksyczności oraz jakości życia. W odniesieniu do pacjentów z ALL Ph-, u których zastosowano co najmniej 2 linie chemioterapii pCODR rekomenduje refundację leku Blincyto ze względu na potrzebę dostępu do nowych opcji terapeutycznych dla tej grupy pacjentów. Wykazano skuteczność blinatumomabu w odniesieniu do odsetka remisji, allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych, całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby w populacji pacjentów wcześniej intensywnie leczonych. Jednakże jest ograniczona ilość dowodów opartych na badaniach klinicznych. Stwierdzono, iż blinatumomab jest kosztowo nieefektywny w tej populacji.</p>
<p><b>PBAC 2015</b></p> <p><b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</b></p> <p><b>Australia</b></p>	<p><u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Philadelphia.</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>negatywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Negatywna rekomendacja wynika z niepewności dotyczącej porównania skuteczności blinatumomabu ze standardową chemioterapią oraz wysokiego i niepewnego współczynnika ICER.</p> <p>Decyzja o braku refundacji leku Blincyto nie stanowi decyzji o braku zasadności stosowania leku i nie wyklucza ponownego zgłoszenia wniosku o refundację przez wnioskodawcę i rozpatrzenia go przez PBAC.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak ograniczeń	Nie
Belgia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Bułgaria	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Chorwacja	bd	bd	bd
Cypr	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Czechy	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Dania	100%	Brak ograniczeń	Nie
Estonia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Finlandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Francja	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Grecja	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Hiszpania	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Holandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Islandia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Liechtenstein	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Litwa	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Luksemburg	100%	Brak ograniczeń	Nie
Łotwa	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Malta	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Portugalia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Rumunia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Słowacja	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Słowenia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwajcaria	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Wielka Brytania	Produkt nier refundowany	Produkt nier refundowany	Produkt nier refundowany
Włochy	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Blincyto (blinatumomab) jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka. W Wielkiej Brytanii Blincyto (blinatumomab) nie jest refundowany. Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących finansowanie leku w Chorwacji. W pozostałych krajach produkt nie jest dostępny w obrocie.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## **11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów**

### **11.1. Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono z prośbą o opinię do 9 ekspertów klinicznych, przy czym do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

### **11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

W przebiegu realizacji zlecenia nie wystąpiono z prośbą o opinię do żadnej organizacji reprezentującej pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.09.2016 r. znak PLA.4600.413.2016.4.DJ (data wpływu do AOTMiT: 19.09.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., kod EAN: 590999125637, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”.

### Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

Białaczki limfoblastyczne B komórkowe wśród ostrych białaczek limfoblastycznych stanowią do 75%, z kolei ALL bez obecności genu Philadelphia (Ph(-)) stanowią średnio 75% ALL z limfocytów B u dorosłych pacjentów.

U osób dorosłych ALL jest uznawana za chorobę rzadką. Zachorowalność wśród dorosłych szacowana jest na 0,4-1,5/100 000 i jest największa u osób powyżej 65 roku życia. Nie ma danych dotyczących epidemiologii ostrych białaczek w Polsce, w związku z tym również dokładna liczba zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce nie jest znana.

Rokowanie u dorosłych pacjentów z nawrotem choroby jest złe, ponadto pogarsza się wraz z wiekiem oraz szybkością uzyskania remisji. Ponadto, leczenie nawrotów choroby rzadko rokuje długoterminowe przeżycie.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej w analizach wnioskodawcy wskazano schematy złożonych chemioterapii stanowiące aktualną praktykę kliniczną (obecnie stosowane przeciwnowotworowe leczenie standardowe): schemat FLAM / mini-FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron), Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat, cytarabina) oraz R-hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat, cytarabina, rytuksymab).

Odnalezione wytyczne kliniczne (rozdz. 3.4.1.) wskazują również na inne schematy chemioterapii, jednakże według opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, w polskiej praktyce klinicznej stosowane są obecnie schematy FLAM, mini-FLAM, Hyper-CVAD oraz R-hyper-CVAD, w związku z czym należy uznać, iż wskazane przez wnioskodawcę schematy chemioterapii są właściwymi komparatorami dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę stwierdzono, iż leczenie blinatumomabem (BLI) pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez chromosomu Philadelphia stanowi terapię bardziej skuteczną niż stosowanie standardowej chemioterapii. Należy jednocześnie zauważyć, iż do przeglądu włączono dowody naukowe niskiej jakości, w tym badanie RCT porównujące blinatumomab z chemioterapią opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Na podstawie wyników badania RCT (abstrakt konferencyjny) stwierdzono, iż pacjenci stosujący blinatumomab uzyskali istotnie statystycznie ( $p=0,011$ ) dłuższy czas przeżycia całkowitego (mediana) niż pacjenci otrzymujący standardowe leczenie (odpowiednio: 7,8 miesiąca vs 4,0 miesiąca). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą (CR), jak również odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CR z częściową regeneracją hematopoezy lub CR z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh/CRi) były istotnie statystycznie wyższe w ramieniu stosującym BLI niż w ramieniu komparatora (odpowiednio: 39% vs 19% oraz 46% vs 28%).

Również zestawienie wyników uzyskiwanych w pojedynczych badaniach dla leku Blinicyto (blinatumomab) oraz dla leczenia standardowego wskazują na przewagę blinatumomabu nad leczeniem standardowym we wszystkich analizowanych punktach końcowych: przeżycie całkowite, czas wolny od nawrotu, a także odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej.

Analiza skuteczności dla populacji głównej przeprowadzona na podstawie wyników badania jednoramiennego wykazała, że mediana czasu przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym [redacted] Ponadto, wyniki odnoszące się do 2 pierwszych cykli leczenia, co odpowiada długości czasu leczenia określonego we wnioskowanym programie lekowym, wykazały, iż w populacji głównej:

- remisję całkowitą / remisję całkowitą z częściową regeneracją hematopoezy osiągnęło 43% pacjentów;
- remisję całkowitą uzyskało 33% pacjentów;
- progresja choroby wystąpiła u 14% pacjentów;
- brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 21% pacjentów;
- odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej odnotowano u 82% pacjentów.

### Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona przez wnioskodawcę w przeglądzie systematycznym analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badania RCT *TOWER* (abstrakt konferencyjny) wykazała, iż zdarzenia niepożądane ogółem występowały z równą częstością u pacjentów stosujących blinatumomab oraz standardowe leczenie, jednakże w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w ocenianej grupie BLI w porównaniu z komparatorem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej blinatumomab w porównaniu z pacjentami stosującymi standardowe leczenie (odpowiednio: 62% vs 45%).

W badaniu jednoramiennym wykazano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak w badaniu RCT (99,5%). Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia  $\geq 3$ . występowały u 82% pacjentów, ciężkie AEs stwierdzono u 64% pacjentów. Zgony spowodowane działaniami niepożądanymi odnotowano u 3 osób (1,6%). Działania niepożądane (ADR) wystąpiły u 88% pacjentów, ADR w stopniu nasilenia  $\geq 3$ . stwierdzono u 56% pacjentów, a ciężkie ADR u 37%. Najczęstszymi ADR były reakcje związane z wlewem blinatumomabu, gorączka oraz zakażenia nieznanym patogenem.

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

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce Blinicyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy ekonomicznej porównano stosowanie blinatumomab z leczeniem standardowym obejmującym schematy chemioterapeutyczne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie blinatumomabu w miejsce leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania blinatumomabu vs leczenie standardowe wyniósł w wariancie bez RSS 417 486,35 PLN/QALY (w wariancie z RSS [redacted]). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynoszącego 125 955 zł (wysokość progu opłacalności aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego), wynosi w wariancie bez RSS 3 385,92 zł (w wariancie z RSS [redacted]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy, oszacowana w ramach obliczeń własnych Agencji wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynoszącego 130 002 zł (wysokość progu opłacalności aktualna na dzień zakończenia prac nad AWA), wynosi w wariancie bez RSS 3 510,30 zł (w wariancie z RSS [redacted]).

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z wynikami badania *TOWER* bezpośrednio porównującego blinatumomab ze schematami chemioterapii, które opublikowano w postaci abstraktu konferencyjnego (według autorów abstraktu stosowanie blinatumomab w porównaniu do leczenia standardowego, wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem

mediany czasu przeżycia całkowitego: odpowiednio 7,8 miesiące vs 4,0 miesiące, HR=0,71, p=0,011) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek: stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2. letnim horyzoncie czasowym. W ramach scenariusza istniejącego założono, że technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego, natomiast w scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

Według oszacowań wnioskodawcy, realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS. W pierwszym roku wydatki wzrosną o 17,11 mln zł, a w drugim roku o 21,39 mln zł (w wariantcie z RSS odpowiednio ██████████).

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wybrane uwagi analityków Agencji (patrz także rozdz. 8 niniejszego opracowania)

- *Kryteria kwalifikacji:* w ocenianym programie lekowym nie zdefiniowano całkowitej remisji hematologicznej ani wznowy hematologicznej choroby.
- *Kryteria wyłączenia z programu:* we wnioskowanym programie lekowym nie określono kryteriów, na podstawie których należy stwierdzić progresję choroby wykluczającą udział pacjenta w programie.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania Agencji, odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (walijska *AWMSG 2016*, francuska *HAS 2016*, szkocka *SMC 2016*), 1 rekomendację negatywną (australijską *PBAC 2015*) oraz 1 rekomendację, w której w zależności od stosowanych wcześniej linii leczenia wydano rekomendację negatywną lub warunkowo pozytywną (kanadyjska *pCODR 2016*).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści stosowania leku Blincyto, wysoką częstość remisji oraz potrzebę dostępności większej ilości opcji terapeutycznych dla pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu *Philadelphia*. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty leczenia lekiem Blincyto oraz brak badań porównawczych. W 2 wytycznych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją: stosowanie leku Blincyto jako II linię terapii (*HAS 2016*, Francja) oraz stosowanie leku Blincyto u pacjentów, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 linie chemioterapii (*pCODR 2016*, Kanada).

### Komentarz analityków Agencji:

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych podkreślana jest kwestia braku badań porównawczych, jednakże należy zwrócić uwagę, iż w trakcie realizacji jest randomizowane badanie *TOWER* bezpośrednio porównujące lek Blincyto (blinatumomab) z leczeniem standardowym i obecnie dostępne są już jego częściowe wyniki opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.



## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Amgen 2013	Clinical Study Report: Study MT103-206. An open-label, multicenter, exploratory phase II study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Amgen Research (Munich) GmbH; 2013; 1-10040 (dane dostarczone przez wnioskodawcę)
Amgen 2014	Clinical Study Report: Historical Comparator Study 20120310. An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Amgen: 1-381 (dane dostarczone przez wnioskodawcę)
Amgen 2014a	Dane dostarczone przez wnioskodawcę
Amgen 2014b	Integrated Summary of Safety 5.3.5.3. Volume 1&2 (dane dostarczone przez wnioskodawcę)
Amgen 2016	Dane dostarczone przez wnioskodawcę
EMA 2015	European Medicine Agency. Assessment report BLINCYTO. International non-proprietary name: blinatumomab; Procedure No. EMEA/H/C/003731/0000; EMA/CHMP/469312/2015; 2015
Hummel 2016	Hummel HD, Topp MS, Chang ET, Chia VM, Kelsh MA, et al.: Adverse Events in Adults with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Literature Review of Recent Clinical Trials. J Leuk 2016; 4: 208
Kobold 2015	Kobold S, Duewell P, Schnurr M, Subklewe M, Rothernfusser S, Endres S: Immunotherapy in tumors – activated T cells as a new treatment modality. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 809-15
Topp 2014	Topp MS, Gökbüget N, Gerhard Z, et al.: Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell-Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2014; 32(36): 4134-4140
Topp 2015	Topp M, Gökbüget A, Stein G, et al.: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology 2015; 16(1): 57-66
Topp 2016	Topp M, Stein G, Gökbüget N, et al.: Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study ( <i>TOWER</i> )

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2016	Blinatumomab (Blinicyto) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Final Appraisal Recommendation; Advice No: 1916 – July 2016. All Wales Medicines Strategy Group 2016
ESMO 2016	ESMO Guidelines Committee, Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al.: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27(supl 5): 69-82
EWALL 2011	Gökbüget N, Bassan R, Doubek M, et al.: Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. 2011
HAS 2016	Blinicyto (blinatumomab), monoclonal antibody. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Haute Autorité de Santé 2016
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2016
NCPE 2015	Blinatumomab (Blinicyto). <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/blinatumomab-blinicyto/">http://www.ncpe.ie/drugs/blinatumomab-blinicyto/</a> (data dostępu: 7.10.2016 r.)
PBAC 2015	Blinatumomab powder for IV infusion, 38.5 µg, Blinicyto, Amgen. Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting; Australia 2015
pCODR 2016	Final Recommendation for Blinatumomab (Blinicyto) for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). pERC Meeting: January 21, 2016; pERC Recommendation Meeting: March 17, 2016. The pan-Canadian Oncology Drug Review; Canada 2016
PTOK 2013	Giebel S: Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013; T1: 813-822
SMC 2016	Blinatumomab, 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion (Blinicyto); SMC No. (1145/16); NHS Scotland 2016

UHN 2015 University Health Network. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines: Leukemia: Acute Lymphoblastic Leukemia. 2015

### Pozostałe publikacje

- Aristides 2015 Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C: Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health and Quality of Life Outcomes* 2015; 13: 181
- Bolwell 2004 Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andersen S, Rybicki L, et al.: A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 621-625
- ChPL Blincyto Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto (29.09.2016)
- EMA 2016 European Medicines Agency: Opinions on safety variations/PSURs. EMA/76624/2016; 16 September 2016
- FDA 2014 Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information. Blincyto (blinatumomab) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014; 1-24
- Gökbuget 2012 Gökbuget N, Hauswirth A, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Recommendations of the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; Berlin 2012
- Kantarjian 2004 Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al.: Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *American Cancer Society* 2004; 101(12): 2788-2801
- Krawczyk-Kuliś 2010 Krawczyk-Kuliś M, Kyrz-Krzemień S: Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(3): 395-402
- Krawczyk-Kuliś 2011 Krawczyk-Kuliś, Kyrz-Krzemień S: Ostra białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych. *Post Nauk Med.* 2011; t XXIV; 7: 585-591
- NCI 2015 NCI (National Cancer Institute), Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version (PDQ), <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page2>; (data dostępu: 15.11.2016 r.)
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Oriol 2010 Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, et al.: Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95: 589-596
- Ruutu 1997 Ruutu T, Niederweiser D, Gratwohl A: A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 759-64
- Seferyńska 2014 Seferyńska I, Warzocha K: Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 2014; 5; 2: 162-172
- Szczeklik 2014 Hołowiecki J: Białaczki ostre. W: Gajewski P (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2014. Kraków. Medycyna Praktyczna; 2014: 1646-1652
- Tavernier 2007 Tavernier E, Boiron JM, Huguer F, et al.: Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21: 1907–1914
- Vardiman 2009 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937-51
- Wytyczne AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0; Warszawa 2016

### Strony internetowe

- Strona EMA <http://www.ema.europa.eu/> (data dostępu: 12.10.2016 r.)
- Strona mp.pl <http://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778,skala-ecog> (data dostępu: 27.10.2016 r.)

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.
- Zał. 2. [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.2; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- Zał. 3. [REDACTED]: Analiza ekonomiczna; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.2; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- Zał. 4. [REDACTED]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.2; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- Zał. 5. [REDACTED]: Analiza racjonalizacyjna; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.1; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- Zał. 6. [REDACTED]: Analiza uzasadnienia ceny; *Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia*; Wersja 1.1; Warszawa, 1 czerwca 2016 r.