

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Blincyto 38,5 mikrogramm por koncentrátumhoz és oldatos infúzióhoz 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **támogatási érték nélküli (Normatív 0%) és tételes** támogatását kéri a következő létesítésre javasolt indikációs pontban:

„CD19-pozitív, éretlen B-sejtes heveny lymphoblastos leukaemiában (preB-ALL-ben) szenvedő 1 éves vagy idősebb betegek monoterápiában történő kezelésére, amennyiben a csontvelői blasztos infiltráció 50% alatt van.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01FX07 (L01XC19)** ATC-kódú **blinatumomab**, mely jelenleg nem részesül rendszerszintű támogatásban.

A **Blincyto 38,5 mikrogramm por koncentrátumhoz és oldatos infúzióhoz 1x** készítmény alkalmazási előírásában a következő terápiás javallatok szerepelnek, melyeket a létesítésre javasolt indikációs pont átfogó jelleggel kíván lefedni:

„A BLINCYTO CD19-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes heveny lymphoblastos leukaemiában (ALL-ben) szenvedő felnőtt betegek monoterápiában alkalmazott kezelésére javallott. Philadelphia-kromoszóma-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek kezelésére akkor javallott, ha sikertelen kezelésen estek át legalább 2 tirozinkináz-gátlóval (TKI), és alternatív kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre.

A BLINCYTO Philadelphia-kromoszóma-negatív, CD19-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő, olyan felnőtt betegek monoterápiában alkalmazott kezelésére javallott, akiknél az első vagy második teljes remisszióban az MRD (minimum residual disease, minimális reziduális betegség) nagyobb vagy egyenlő 0,1%-kal.

A BLINCYTO Philadelphia-kromoszóma-negatív, CD19-pozitív, éretlen B-sejtes heveny lymphoblastos leukaemiában (ALL-ben) szenvedő, legalább két korábbi terápia után relabáló vagy kezelésre nem reagáló, vagy korábbi, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció után relabáló, 1 éves vagy idősebb gyermekkorú betegek kezelésére javallott monoterápiaként.

A BLINCYTO alkalmazása nagy kockázatú, első relapszusú, Philadelphia-kromoszóma-negatív, CD19-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott monoterápiaként, a konszolidációs kezelés részeként.”

A **TéF megjegyzi**, hogy a Kérelmező költség-hasznossági elemzésének célcsoportjaként az alkalmazási előiratban szereplő, Philadelphia-kromoszóma negatív felnőtt betegeket jelöli meg, akiknél egy vagy több teljes remissziót követően minimális reziduális betegség mutatható ki.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	CD19-pozitív, éretlen B-sejtes heveny lymphoblastos leukaemiában (preB-ALL-ben) szenvedő 1 éves vagy idősebb betegek monoterápiában történő kezelésére, amennyiben a csontvelői blasztos infiltráció 50% alatt van.	Blinatumomab alkalmazási előírás szerint.	Standard of Care	OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (BLAST – Fázis II, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat)	Philadelphia-kromoszóma-negatív, CD19-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő, olyan felnőtt betegek, akiknél az első vagy második teljes remisszióban az MRD (minimum residual disease, minimális reziduális betegség) nagyobb vagy egyenlő 0,1%-kal.	≤4 egymást követő blinatumomab-ciklus, 28µg/nap adagban, 28 napon keresztül folyamatos infúzióban, majd 14 napos infúziómentes intervallum. A betegek a kezelést a hematológiai relapszusig folytatják, vagy ha HSCT-n esnek át (azaz ≥1 blinatumomab-ciklus után a betegek további blinatumomab-ciklusok helyett HSCT-t kaphatnak).	Standard of Care	MRD válaszarány RFS OS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő				

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva a kemoterápia és célzott terápiák (tirozin-kináz gátlók, immunterápiák).

A költséghasznossági elemzés populációját és indikációs körét tekintve a kemoterápia alkalmazható.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A költséghasznossági elemzés populációját és indikációs körét tekintve jelenleg kemoterápia érhető el rendszerszintű támogatásban. Egyedi méltányossági eljárás keretében elérhető a blinatumomab terápia.

3. Komparátorválasztás

A komparátorválasztás megfelelése a létesítésre javasolt indikációs pont populációját figyelembe véve benyújtott elemzések hiányában nem ítéltető meg.

A költséghasznossági elemzés populációját tekintve a komparátorválasztás a szakmai irányelvek figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknél egy nyílt elrendezésű, egykarú, fázis II vizsgálatban (BLAST) értékelték. A vizsgálatra alkalmas betegek legalább 18 évesek voltak, nem részesültek korábban HSCT-ben, korábban legalább 3 blokk standard ALL-indukciós kezelést kaptak, teljes hematológiai remisszióban voltak (definíció szerint $< 5\%$ blast a csontvelőben, abszolút neutrofilszám ≥ 1000 /mikroliter, vérlemezkeszám $\geq 50\,000$ /mikroliter és hemoglobinszint ≥ 9 g/dl) és molekuláris sikertelenségük vagy molekuláris relapszusuk volt (definíció szerint MRD $\geq 10^{-3}$). A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akik teljes MRD-választ értek el a BLINCYTO-kezelés első ciklusán belül. 113 értékelhető beteg közül 88 (77,9%) érte el a teljes MRD-választ egy kezelési ciklus után.

A Kérelmező a relatív hatásosság értékelésére egy indirekt összehasonlítást mutatott be, amely a BLAST vizsgálaton és egy – korábban kemoterápiával kezelt betegek adatait tartalmazó - adatbázis retrospektív elemzésén alapult.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A költséghasznossági elemzés a BLAST vizsgálatból származó adatokra, valamint azokra alapozva az európai ALL munkacsoportok adatbázisából retrospektív módon, kiegyensúlyozva leszárt, korábban kemoterápiával kezelt betegadatok összehasonlítására épül.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a blinatumomab terápia az SoC-vel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 50 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (44,5 év) is figyelembe véve élethosszig tartó időtávot meghaladóan számol.

A gazdasági elemzést a BLAST vizsgálat mintáját alapul véve készítették el, MRD+ Ph-BCP-ALL CR1-ben szenvedő felnőtt betegek esetében.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a BLAST multicentrikus, egykarú klinikai vizsgálat és egy történeti összehasonlító vizsgálat propensity

score elemzéséből (ITC), a hasznossági adatok az előbbi, BLAST klinikai vizsgálatból és a relapszus utáni hasznossági adatokra vonatkozóan szekunder forrásokból (TOWER vizsgálat), az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a blinatumomab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (3,12 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon. Ennek megfelelően a blinatumomab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,94 szerezésében meghatározott küszöbértéke (30 845 909 Ft/QALY).

A blinatumomab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az RFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a blinatumomab gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a blinatumomab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 45, 48, 48, illetve 49 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a *blinatumomab* listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A BLAST vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható átlagolt költsége az első évben XXX Ft. A komparátor SoC esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. A fenntartó kemoterápia költsége évente 12 616 300 Ft, 13 hetes ciklussal, HBCS pontérték alapján számolva.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, a blinatumomab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az SoC komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelem orvosszakmai mellékletében megjelenő és a létesítésre javasolt indikációs pont, valamint a költséghasznossági elemzés célpopulációi nem egyeznek.

Hazai irányelv nem áll rendelkezésre. A hazai klinikai gyakorlatról nincs elérhető irodalmi adat.

Az értékelés során figyelembe vehető populációra vonatkozólag a Kérelmező a relatív hatásosságot egy egykarú, Fázis II vizsgálatból (BLAST) származtatott adatokra alapozva mutatta be.

A bemutatott alacsony evidencia-szintű indirekt összehasonlítás tárgykörét nem képezte biztonságosság.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, a direkt összehasonlító adatok hiánya. A blinatumomab hatékonyságát vizsgáló BLAST klinikai vizsgálat egykarú volt, így egy propensity score (ITC) elemzést használtak fel a modellezéshez. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az OS adatok éretlenek voltak. A BLAST vizsgálatból származó túlélési adatok nem voltak kellően érettek a hosszú távú következtetésekhez.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a vizsgálati populáció szélesebb volt, mint az elemzés célcsoportja: A BLAST vizsgálatba bevont betegek egy része harmadik klinikai remisszióban volt, míg a forgalomba hozatali engedélyben szereplő terápiás javallat CR1-2-re vonatkozik, és az elemzés célcsoportja pedig a CR1 állapotban lévő betegek voltak, ami csökkenti az eredmények általánosíthatóságát.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja a biztonságossági adatok hiánya: az indirekt összehasonlításhoz használt retrospektív vizsgálatban nem gyűjtöttek adatokat a kemoterápia mellékhatásairól. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

Az RFS, HSC, MRD válasz kapcsolat: Az elemzés nem határozta meg egyértelműen, hogy hány beteg kapott HSCT-t és milyen hatása volt ennek az RFS-re. Továbbá nincs logikai kapcsolat az MRD válaszarány és a HSCT között sem, mely strukturális bizonytalanságot jelent a modellezésben. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg jelentős.

Továbbá a modell előrejelzései bizonytalanok, az extrapolált görbék statisztikai illeszkedése a KM görbékhez nem validálható.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett betegpopuláció átlagéletkorát (44,5 év) figyelembe véve az 50 éves időtáv meghaladja az élethosszig tartó időtávot is.

8. Nemzetközi kitekintés

A TtF megjegyzi, hogy a nemzetközi értékelőirodák megállapításai a költséghasznossági elemzés populációjára vonatkoznak.

A kanadai CADTH 2020.10.29.-én kelt állásfoglalása alapján a blinatumomabot társadalombiztosítási támogatásba befogadta a költséghatékonyság növelésének feltétele mellett.

A francia HAS 2024.05.21.-én kelt értékelésében jelentős klinikai előnyt állapított meg klinikai hozzáadott érték nélkül.

A német IQWiG 2019.05.15.-én közzétett értékelésében a betegszámok pontatlanságát taglalja.

Az ír NCPE 2019.09.23.-án készült értékelésében feltételesen ajánlotta a készítményt a kérelmezett indikációban költséghatékonyság igazolása esetén, ami végül 2021 februárjában ártárgyalásokat követően befogadásra került.

Az angol NICE 2019.07.24.-én publikált állásfoglalásában a célcsoport szűkítésével (első teljes remissziót követően) és a költséghatékonyság igazolása mellett ajánlja.

A skót SMC 2020.03.09.-én kelt értékelésében szintén az angol NICE feltételeivel megegyező állásfoglalás olvasható.

9. Konklúzió

A kérelmezett indikáció és a költséghasznossági elemzés populációi nem egyeznek. Az értékelés a benyújtott elemzés populációját figyelembe véve készült, mely alapján meghatározott célcsoport (felnőtt, Philadelphia-kromoszóma negatív, pre-B-ALL, MRD pozitív beteg) esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A bemutatott összehasonlító elemzésen alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a blinatumomab** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható** a kemoterápia (SoC) **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető RFS és OS **végpontokon**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a blinatumomab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az SoC komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az SoC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A blinatumomab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a direkt összehasonlító adatok hiánya
- a modell strukturális bizonytalanságai

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).