



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 379/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka
limfoblastyczna (ICD-10: C91.0)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0).

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Uzasadnienie

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 (Acute Lymphatic Leukemia – ALL) 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. 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).

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 uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolytycznej między limfocytom 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 cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19.

Blinatumomab w postaci infuzji, chorzy mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tyg. podawania leku. 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

Produkt leczniczy Blincyto ma status leku sierociego i wg ChPL jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące blinatumomab z 1 z 4 schematów leczenia standardowego (badanie TOWER), opisane w 1 publikacji Kantarjian 2017. Ponadto, do przeglądu systematycznego 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). Badania te dotyczyły chorych bez chromozomu Philadelphia.

Analizę skuteczności Blincyto oparto na wynikach badania III fazy- TOWER oraz 5 dodatkowych publikacji (badania jednoramienne). W badaniu TOWER, w którym porównywano 271 pacjentów leczonych binatumomabem z 134 chorych ze standardowym leczeniem, Blincyto wykazał istotną statystycznie wyższość w zakresie przeżycia całkowitego, całkowitej remisji oraz czasu trwania remisji. Czas OS (mediana) w badaniu TOWER był dłuższy w grupie leczonych Blincyto w porównaniu do standardowej chemioterapii i wynosił odpowiednio 7,7 mies. oraz 4 mies., a w badaniu jednoramiennym MT103-211 6,1 mies. Zarówno w TOWER jak i MT103-211 całkowitą remisję uzyskało ~35% badanych (vs 16% po stronie standardowego leczenia). Czas trwania remisji był istotnie statystycznie wyższy dla Blincyto (7,3 mies. vs 4,6 mies.). Wg pozostałych publikacji odsetek pacjentów z remisją wahał się od 60% do 69%, natomiast minimalną chorobę resztkową (odpowiedź MRD) uzyskało od 69% do 88% chorych.

Lek jest lepiej tolerowany niż standardowe leczenie. Do głównych zdarzeń należały neutropenia oraz zakażenia oraz reakcje związane z wlewem. Większość objawów niepożądanych była odwracalna.

Wytyczne ESMO 2016 wskazują, iż w Europie najczęściej stosowane schematy leczenia pacjentów z nawrotową ALL obejmują podawanie fludarabiny i antracykliny, np.: schemat FLAG-Ida (uznawany jako „leczenie standardowe”): fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów, idarubicyna; ponadto stosowane są: liposomalna postać winkrystyny i nelarabina. Według NCCN 2016/2017 w USA preferowaną opcją jest stosowanie blinatumomabu.

Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B prekursorowych blinatumomab i inotuzumab wykazują obiecujące wyniki.

Blinicyto uzyskał w 2017 r. pozytywną opinię NICE w zawężonym wskazaniu (w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia).

Koszt 2 cykli leczenia Blinicyto wynosi [REDAKTOWANE] i jest większy od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] razy od obecnie stosowanych schematów. Ekspert, od którego otrzymano opinię nie był w stanie określić przewidywanej liczebności populacji docelowej. W związku z powyższym prognoza rocznych wydatków płatnika publicznego (NFZ) na leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną został oszacowany na podstawie analizy wpływu na budżet AWA nr AOTMOT-4351-32/2016. Należy podkreślić, iż w w/w AWA populację docelową stanowili w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Natomiast zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Blinicyto (blinatumomab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy ogólnej populacji pacjentów we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0).

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją preparatu Blinicyto w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (31 do 40 pacjentów rocznie) spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego. W pierwszym roku wydatki wzrosną o 17,11 mln zł, a w drugim roku o 21,39 mln zł.

W badaniu TOWER 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 Blinicyto, w porównaniu z grupą stosującą standardowe leczenie (odpowiednio 34% vs 16% oraz 44% vs 25%).

W badaniu TOWER 24% pacjentów, zarówno w grupie Blincyto, jak i chemioterapii, zostało poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. *allogenic haemopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT*).

Blinatumomab wykazał istotną statystycznie wyższość w zakresie przeżycia całkowitego, całkowitej remisji oraz czasu trwania remisji. Czas przeżycia całkowitego (mediana) w badaniu TOWER był dłuższy w grupie leczonych Blincyto w porównaniu do standardowej chemioterapii i wynosił odpowiednio 7,7 mies. oraz 4 mies., a w badaniu jednoramiennym MT103-211 6,1 mies. Zarówno w TOWER jak i MT103-211 całkowitą remisję uzyskało ~35% badanych (vs 16% po stronie standardowego leczenia). Czas trwania remisji był istotnie statystycznie dłuższy dla Blincyto (7,3 mies. vs 4,6 mies.). Lek jest dobrze tolerowany. Do głównych zdarzeń niepożądanych należały neutropenia oraz zakażenia oraz reakcje związane z wlewem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA u dorosłych we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Po podaniu dawki większej niż zalecana u dorosłych pacjentów odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza.

W pierwszym roku wydatki płatnika wzrosną o 17,11 mln zł, a w drugim roku o 21,39 mln zł.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.4.2017 „Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD10: C91.0)”. Data ukończenia: 22.11.2017.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2016, poz.1764 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.