

## Opinia nr 7/2017

z dnia 29 listopada 2017 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Jednocześnie **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów na skuteczność wnioskowanej interwencji w ostrej białaczce limfoblastycznej (ICD10: C91.0) w szerokiej populacji chorych, obejmującej zarówno populację dorosłych jak też pediatryczną. Dostępne dowody naukowe wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Na ich podstawie nie jest możliwe odniesienie się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z wynikami randomizowanego badania klinicznego, stosowanie blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym wiązało się z istotnie statystycznie: niższym ryzykiem zgonu (mediana czasu przeżycia całkowitego dla interwencji wynosiła 7,7 miesiąca w porównaniu z 4,0 miesiącami dla komparatora), lepszą odpowiedzią na leczenie (wyższy

odsetek pacjentów uzyskał remisję całkowitą (33,6% vs 15,7%) oraz remisję całkowitą/remisję całkowitą z częściową regeneracją hematopoezy/remisję całkowitą z niepełną odpowiedzią hematologiczną (43,9% vs 24,6%) wyższym odsetkiem przeżycia wolnego od zdarzeń (31% vs 12%).

Dodatkowo należy wskazać, że u pacjentów przyjmujących blinatumomab w ramach randomizowanego badania uzyskano podobne wyniki do tych przedstawionych w badaniu jednoramiennym w zakresie: remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy, remisji całkowitej.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) 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.

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.

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.

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.

### **Alternatywne 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 depocyte, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastinum oraz vincristinum. Wszystkie wyżej wymienione leki są refundowane w ramach chemioterapii i dostępne są dla pacjentów bezpłatnie, niezależnie od obecności genu Philadelphia.

Obecnie nie funkcjonuje też 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.

Zgodnie z polskimi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 wśród stosowanych schematów złożonych chemioterapii wymieniany jest 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).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Blinatumomab jest 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 (TCR – ang. T-cell receptor) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Blincyto jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Skuteczność wnioskowanej terapii została przedstawiona na podstawie następujących badań:

- Badanie TOWER – pierwotne badanie z randomizacją (RCT), porównujące blinatumomab (BLI) z 1 z 4 schematów leczenia standardowego (FLAG +/- antracyklina, schematy oparte na cytarabinie w wysokich dawkach, schematy oparte na metotreksacie w wysokich dawkach lub schematy oparte na kłofarabinie). Do badania włączono 405 pacjentów, nie podano w nim okresu obserwacji. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 1 z 5 możliwych punktów w

skali Jadada (utrata punktów wynika z braku zaślepienia, braku pełnego opisu metody randomizacji oraz braku informacji dotyczących utraty chorych i okresu obserwacji)

- 3 badania jednoramienne:
  - MT103-211 – badanie eksperymentalne; opisane w 3 publikacjach (Topp 2015, Amgen 2016, EMA 2015). Okres obserwacji w badaniu wynosił maksymalnie 37 tygodni, włączono do niego 189 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 8 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
  - 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). Do badania włączono 1139 pacjentów. Okres obserwacji był indywidualny dla każdego pacjenta, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty uzyskania najbardziej aktualnych danych. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 z 8 możliwych punktów w skali NICE (utrata punktu nastąpiła w związku z faktem, iż nie podano informacji, czy pacjenci byli włączani kolejno);
  - badanie MT103-206 – badanie przedstawione w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Zostało ono opisane w 4 publikacjach (Topp 2014, Amgen 2014a, Amgen 2014b, Amgen 2013). Okres obserwacji obejmował 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. Do badania włączono 36 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 8 z 8 możliwych punktów w skali NICE. Wyniki nie zostały poniżej przedstawione gdyż oceniano w nim inną dawkę blinatumomabu niż we wnioskowanym programie lekowym i ChPL.

W celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk;
- NNT – ang. *number needed to treat* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił korzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNT, tym daną interwencję cechuje wyższa skuteczność;
- NNH – ang. *number needed to harm* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił niekorzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNH, tym daną interwencję cechuje gorsze bezpieczeństwo.

#### Skuteczność na podstawie RCT

Zgodnie z wynikami badania TOWER stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem wiązało się z istotnie statystycznie:

- niższym o 29% ryzykiem zgonu – HR=0,71 (95% CI: 0,55; 0,93), mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa w ramieniu BLI w porównaniu z ramieniem komparatora (7,7 vs 4,0 miesięcy);
- lepszą odpowiedzią na leczenie:

- o remisję całkowitą uzyskano u 91 pacjentów (33,6%) w grupie pacjentów stosujących BLI vs 21 pacjentów (15,7%) w grupie pacjentów stosujących standardowe leczenie;
- o remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy/remisji całkowitej z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh/CRi) uzyskano u 119 pacjentów (43,9%) w grupie pacjentów stosujących BLI vs 33 pacjentów (24,6%) w grupie pacjentów stosujących standardowe leczenie;
- dla 6 mies. okresu obserwacji wyższym odsetkiem przeżycia wolnego od zdarzeń 31% vs 12% – HR=0,55 (95% CI: 0,43; 0,71)

#### Skuteczność na podstawie badań jednoramiennych

W badaniu jednoramiennym MT103-211 mediana czasu przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) dla okresu obserwacji wynoszącego około 10 miesięcy wyniosła 6,1 miesiąca, natomiast dla

Mediana OS była dłuższa dla pacjentów z CR/CRh (ang. *complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts* – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy) oraz minimalną chorobą resztkową (MRD – ang. *minimal residual disease*) 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. Dodatkowo w publikacji EMA 2015 opisującej badanie MT103-211 określono prawdopodobieństwo 6. miesięcznego i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego, które wyniosło odpowiednio 50% i 28%.

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 przeszczepu szpiku kostnego (HSCT – ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) 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%.

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.

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.

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 – ang. *full analysis set*) i głównej (PAS – ang. *primary analysis set*) w najdłuższych dostępnych medianach czasów obserwacji [REDACTED]

Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla populacji PAS wynosiła [REDACTED]

Ogółem u 39,5% pacjentów w remisji (CR/CRh) przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego. U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzono 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%).

Wnioskodawca przedstawił również zestawienie wyników uzyskiwanych w badaniach dla leku Blincyto (blinatumomab) oraz dla leczenia standardowego (badanie jednoramienne MT103-211 oraz retrospektywne badanie obserwacyjne 20120310).

Wyniki te mogą wskazywać, iż:

- mediana czasu przeżycia całkowitego była większa u chorych leczonych blinatumomabem niż u chorych leczonych chemioterapią (odpowiednio 6,1 miesiąca i 3,3 miesiąca);
- mediana czasu wolnego od nawrotu choroby była dłuższa u chorych leczonych blinatumomabem w porównaniu z chorymi z grupy historycznej (odpowiednio 5,9 i 5,0 miesiąca);
- odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej był wyższy u chorych leczonych blinatumomabem niż chorych leczonych standardowym leczeniem, tj. odpowiednio 17% i 7%;
- prawdopodobieństwo 6. miesięcznego i 12. miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%. Dla porównania, w grupie historycznej, prawdopodobieństwo to było niższe i wynosiło odpowiednio 30% i 15%.

Dodatkowo zidentyfikowano 4 badania jednoramienne gdzie zgodnie z wnioskami autorów:

- Zugmaier 2015 – dane sugerują, że długotrwałe przeżycie po leczeniu blinatumomabem może być związane z odpowiedzią MRD i potencjalnie z wyższym stopniem ekspansji limfocytów T;
- Martinelli 2016 – blinatumomab wykazał działanie przeciwbiałaczkowe u pacjentów wysokiego ryzyka z nawrotową/oporną ALL z obecnością chromosomu Philadelphia, u których wystąpił nawrót bądź oporność na zastosowane inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI). Obserwowane zdarzenia niepożądane były podobne do tych, które odnotowano w badaniach dotyczących ALL Ph(-);
- Stackelberg 2016 – zaprezentowane badanie było pierwszą próbą w pediatrii, wykazującą antyliukemiczną aktywność blinatumomabu z całkowitą minimalną odpowiedzią choroby u dzieci z nawrotowym / opornym BCP-ALL. Blinatumomab może stanowić ważną nową opcję leczenia, wymagając dalszego zbadania wskazań leczniczych;
- Schlegel 2014 – blinatumomab może indukować remisję molekularną u pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną i ułatwiać późniejszy allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, a następnie długotrwałe przeżycie wolne od białaczki.

*Bezpieczeństwo*

W badaniu TOWER ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie BLI niż w ramieniu komparatora (62% vs 45%). W grupie BLI u mniejszego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora występowały zakażenia (34% vs 52%) oraz neutropenia (38% vs 58%). Rzadziej u osób stosujących blinatumomab niż u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie obserwowano także zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia (odpowiednio 86,5% oraz 92%).

W badaniu jednoramiennym wykazano, że:

- zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia  $\geq 3$ . występowały u 82% pacjentów;
- ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 64% pacjentów;
- zgony spowodowane działaniami niepożądanymi odnotowano u 3 osób (1,6%);
- działania niepożądane (ADR – ang. *adverse drug reactions*) 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 (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%).

Zgodnie z ChPL do najczęściej występujących działania niepożądanych leku Blincyto (blinatumomab) należy:

- 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, hipoalbuminemia, 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 włóściczek.

Zidentyfikowano następujące informacje dotyczące ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa:

- w dokumencie Food and Drug Administration (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.

Na stronie European Medicines Agency (EMA) odnaleziono dodatkowo informację dotyczącą dodania do ChPL leku Blincyto (blinatumomab) ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zapalenia trzustki oraz złagodzenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ fakt następujące aspekty:

- we włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem;
- część wyników pochodząca z badań MT103-211 oraz MT103-206 pochodziła z nieopublikowanych materiałów, co ogranicza możliwość ich weryfikacji;

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badania MT103-211 oraz 20120310 cechowały odmienne okresy obserwacji dlatego też przedstawione zestawienie wyników ma charakter bardziej pogładowy;
- schematy chemioterapii stosowane we włączonych do analizy klinicznej badaniach nieco różnią się od schematów chemioterapii stosowanych w aktualnej praktyce w Polsce;
- 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.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Na podstawie zebranych informacji wśród ekspertów klinicznych, określono stosowany standard terapii w rozpatrywanej populacji docelowej - schematy chemioterapii: hyper-CVAD, R-hyper-CVAD, FLAM, mini-FLAM. Dane kosztowe pochodzą z analizy ekonomicznej do wniosku z 2016 r. Średnia liczba cykli leczenia danym schematem chemioterapii opiera się na dawkowaniu poszczególnych substancji wchodzących w skład schematu, a te zostały oszacowane w badaniu ankietowym ekspertów. W celu wyznaczenia kosztów uwzględnionych schematów, wykorzystano dawkowanie substancji odpowiednie w poszczególnych schematach oraz ceny substancji na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt substancji deksametazon wliczono w koszt hospitalizacji, ponieważ nie znajduje się ona w Wykazie leków refundowanych w chemioterapii (lista C).

Sumaryczny koszt terapii wynosi:

- Blincyto – przy średniej liczbie cykli wynoszącej 2 – ██████████
- Heper-CVAD – przy średniej liczbie cykli wynoszącej 1,5 – 3 409,43 PLN;
- R-hyoer-CVAD – przy średniej liczbie cykli wynoszącej 1,5 – 27 958,86 PLN;
- FLAM – przy średniej liczbie cykli wynoszącej 1 – 2 454,52 PLN;
- Mini FLAM – przy średniej liczbie cykli wynoszącej 1 – 1 227,26 PLN.

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

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 została oszacowana na podstawie analizy wpływu na budżet pochodzącej z analizy weryfikacyjnej dla leku Blincyto, gdzie 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 Blincyto (blinatumomab) w ramach



ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy ogólnej populacji pacjentów we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0).

Według danych z KRN za 2014 r. (data dostępu 20.11.2017) liczba pacjentów z rozpoznaniem ogólnym C91 (białaczka limfocytarna) według ICD-10 wynosi 1989.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją preparatu Blincyto w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia 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.

Należy mieć na uwadze, że analiza wpływu na budżet dotyczy ograniczonej kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego populacji pacjentów (tj.: dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia), natomiast zlecenie dotyczy ogólnej populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (bez wskazania czy dotyczy populacji osób dorosłych czy populacji pediatrycznej).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Zidentyfikowano 5 rekomendacji klinicznych, dotyczących ocenianej technologii:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska, PTOK 2013);
- European Society for Medical Oncology (Europa, ESMO 2016);
- National Comprehensive Cancer Network (USA, NCCN 2016/2017);
- European Working Group for Adult ALL (EWALL) 2011;
- University Health Network (UHN) 2015;
- American Cancer Society (ACS) 2016.

W wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do stosowania blinatumomabu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (NCCN 2016/2017, EWALL 2011, ESMO 2016), podkreślono, że znajduje on zastosowanie przede wszystkim w leczeniu opornej lub nawrotowej postaci choroby.

Wytyczne wskazują, 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;
- schemat hiper-CVAD;
- rytuksymab;
- inne schematy chemioterapii.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4355.2017.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.4.2017 Blincyto

(blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD10: C91.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.