



**Opinia nr 8/2019**  
**z dnia 15 lutego 2019 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu:**  
**ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0), w ramach**  
**ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

**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 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### **Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych inotuzumabu ozogamycin we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej Bhojwani 2018 (wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne). Włączono do niego 51 pacjentów z B-ALL  $\leq$  21 r. ż. ze wznową choroby lub opornych na leczenie, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę InO. Zgodnie z jego wynikami: 18 (35%) pacjentów z całkowitą remisją (CR) żyło na koniec badania, 9 (18%) pacjentów z jakimiś objawami choroby żyło na koniec badania, 7 (14%) pacjentów zmarło z powodu toksyczności po przeszczepie komórek krwiotwórczych macierzystych, 17 (33%) zmarło z powodu progresji choroby.

Zgodnie z wynikami badania Bhojwani 2018 do najczęściej występujących objawów po leczeniu InO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 wymienia inotuzumab ozogamycin jako jedną z opcji terapeutycznych.

#### **Przedmiot zlecenia**



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

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

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.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA.

Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

Zdaniem eksperta klinicznego rokowanie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna) jest bardzo poważne – szanse na wyleczenie są rzędu 10-15%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W żadnym z odnalezionych wytycznych nie określono postępowania u pacjentów z nawrotem po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Wszystkie wytyczne odnosiły się do wcześniejszych etapów leczenia. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano technologii możliwych do zastosowania za komparator należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Inotuzumab ozogamycyny (InO) jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamycyny (CalichDMH).

Zgodnie z ChPL Besponsa jest wskazana w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22.

W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *Tyrosine kinase inhibitor*).

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0) u dzieci, po wznowie szpikowej, u których brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna).

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

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Besponsa w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej Bhojwani 2018 (wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne). Włączono do niego 51 pacjentów z B-ALL  $\leq$  21 r. ż. ze wznową choroby lub opornych na leczenie, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę InO. Pacjentów obserwowano w latach 2013-2016.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *Complete remission*, całkowita remisja, definiowana jako  $<5\%$  blastów w szpiku w morfologii;
- CRi – ang. *complete remission with incomplete count recovery*, całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii, definiowana jako wartość bezwzględna neutrofilii  $<500/\text{cu.mm}$  lub liczba płytek krwi  $<50,000/\text{cu.mm}$ );
- MRD – ang. *Minimal Residual Disease*, choroba resztkowa, mierzona za pomocą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) rearanżacji genu immunoglobulin;
- PR – ang. *partial response*, częściowa odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmniejszenie ryzyka obciążenia chorobą szpiku od  $>25\%$  blastów (M3) do 5-25% blastów (M2);
- EFS – ang. *event-free survival*, przeżycie wolne od zdarzenia, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny.

#### *Skuteczność*

Zgodnie z wynikami badania Bhojwani 2018, ogółem (dot. całej populacji, tj. 51 pacjentów):

- 18 (35%) pacjentów z całkowitą remisją (CR) żyło na koniec badania,
- 9 (18%) pacjentów z dowolnymi objawami choroby żyło na koniec badania,
- 7 (14%) pacjentów zmarło z powodu toksyczności po przeszczepie komórek krwiotwórczych macierzystych,
- 17 (33%) zmarło z powodu progresji choroby.

Po 12 miesiącach odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł  $23,4 \pm 7,5\%$ , a odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) wyniósł  $36,3 \pm 9,3\%$ .

Do badania Bhojwani 2018 włączono 51 pacjentów, jednakże wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono tylko dla pacjentów z potwierdzoną wznową szpikową (typ M2 i M3 wg klasyfikacji FAB), tj. dla 42 pacjentów. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) zaobserwowano u 28 z 42 pacjentów (67%) z potwierdzoną wznową szpikową. Ponadto, u większości chorych (71%) nie stwierdzono choroby resztkowej (informacja zawarta w treści publikacji).

Po terapii InO, 21 pacjentów przeszło przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (HSCT). Mediana czasu od ostatniej dawki InO do HSCT wyniosła 26 dni (zakres 13-91 dni).

U żadnego pacjenta po zastosowaniu InO nie zaobserwowano zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS). Jedynie u pacjentów, którzy przeszli przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych wystąpił SOS (11 z 21 pacjentów, tj. 52%).

#### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z wynikami badania Bhojwani 2018 do najczęściej występujących objawów po leczeniu InO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

Zgodnie z ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: zakażenie (w tym posocznica i bakteriemia, zakażenia grzybicze, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zakażenia przewodu pokarmowego, zakażenia skóry), gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, ból głowy, krwotok (w tym krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego, krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego, krwawienie z nosa), ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności GGT, gorączka, zmęczenie, dreszcze. Natomiast do często występujących działań niepożądanych zaliczono: pancytopenię, nadwrażliwość, zespół rozpadu guza, hiperurykemię, wodobrzusze, wzdęcie brzucha, chorobę wenookluzyjną (zespół niewydolności zatokowej).

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

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Besponsa. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznana.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak wysokiej jakości badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu wskazaniu.
- W badaniu Bhojwani 2018 przedstawiono niepełną analizę skuteczności (brak wyników dla wszystkich pacjentów) i bezpieczeństwa (tylko dla 1. cyklu leczenia).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano technologii możliwych do zastosowania za komparator należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*).

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt jednej fiołki leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 miesięcznej terapii produktem Besponsa (inotuzumab ozogamycin) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

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

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano, że populacja docelowa mogłaby wynieść 1-9 osób rocznie.

Koszt jednej fiołki leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 miesięcznej terapii produktem Besponsa (inotuzumab ozogamycin) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 9 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED] netto do [REDACTED] netto.

#### *Ograniczenia*

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących rozmiaru populacji rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może różnić się od powyżej przedstawionego.

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

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia w ocenianym wskazaniu - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. Wytyczne te w leczeniu wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. z obecnym chromosomem Philadelphia, wskazują, że inotuzumab ozogamycin może być zastosowany jako jedna z opcji terapeutycznych w przypadku nietolerancji lub oporności na inhibitor kinazy tyrozynowej (kategoria dowodów 2A).

W leczeniu wznowy ALL w populacji pacjentów od 15 do 39 r.ż. bez obecnego chromosomu Philadelphia, inotuzumab ozogamycin jest wskazany jako jedna z opcji terapeutycznych (kategoria dowodów 1).

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.01.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6463.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0) finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0) oraz raportu nr OT.422.6.2019 Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych