



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 72/2019 z dnia 18 marca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiolka á 38,5 µg we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0).*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Pismem z dnia 1 marca 2019 r., znak: PLD.46434.660.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 04.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz., 1938 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiolka á 38,5 µg we wskazaniu wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). W załączniku do zlecenia MZ brak jest szczegółowych danych dotyczących pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia, poza informacją, że jest to pacjent z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną o fenotypie pro-B, po nieskutecznym leczeniu indukcyjnym.*

##### Uwagi Rady Przejrzystości

*Oceniany produkt leczniczy jest obecnie zarejestrowany (decyzja z dnia 23.08.2018 r., numer EMEA/H/C/3731/II/18) do stosowania u dzieci i młodzieży od 1. roku życia: „Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką*



limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Raport Agencji dotyczący populacji szerszej niż wynika wprost ze zlecenia, a mianowicie niemowląt i dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, w tym dzieci w wieku powyżej 3 lat.

Należy zauważyć, że zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku, o wieku pacjenta/pacjentów pomiędzy 6 a 13 miesiącem życia, mamy do czynienia zarówno ze wskazaniami rejestracyjnymi jak i pozarejestracyjnymi (poniżej 1 roku życia).

Z powodu braku danych dotyczących stosowanego u pacjentów leczenia indukcyjnego (brak informacji o stosowanym leczeniu i jego przebytych liniach), w opinii uwzględniono dane dotyczące pacjentów z opornością lub wznową po wcześniejszym leczeniu.

Oceniany produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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. 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.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto poniżej 1. roku życia. Aktualnie nie można wyciągać wniosków opartych na dowodach praktyki klinicznej. Badania I i II fazy wykazują pozytywne efekty stosowania terapii przeciwciałami w chłoniakach u dzieci. Niezbędne są dalsze badania w celu oceny i wdrożenia terapii w populacji pediatrycznej.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Zatem w tych grupach pacjentów nie jest znany stosunek korzyści do ryzyka stosowania blinatumomabu. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL po podaniu dawki większej niż zalecana odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza. U noworodków i niemowląt, które były leczone Blincyto (zawierający alkohol benzylowy jako konserwant) notowano śmiertelne działania niepożądane, w tym „gasping syndrome” (zespół niewydolności oddechowej, prowadzącej do zgonu).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii blinatumomabem stosowanym w monoterapii w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) – jest to wskazanie rejestracyjne. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku poniżej 1. roku życia nie jest określony.

#### Konkurencyjność cenowa

Z powodu braku danych odstąpiono od szacowania konkurencyjności cenowej.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii blinatumomabem uwzględniając cenę leku na podstawie zlecenia MZ, straty leku (waste) oraz stałą dawkę dobową (4,5 µg / dobę) wynoszą [REDAKTOWANE], natomiast uwzględniając zmienną dawkę (4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg) [REDAKTOWANE].

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel), zarejestrowany przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu nie może być komparatorem, ponieważ do tej pory nie przeprowadzono formalnych badań u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Inotuzumab nie został uwzględniony jako komparator ze względu na jego rejestrację do stosowania jedynie u pacjentów dorosłych.

Przy formułowaniu opinii Rady założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych - Rada nie dysponuje informacjami w tym zakresie.

**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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.25.2019, „Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0)”, data ukończenia: 13.03.2019r.

## 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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.