



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 229/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka  
limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (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 à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0).*

### Uzasadnienie

#### 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. 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.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Blincyto jest przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T do wiązania się z komórkami nowotworowymi i wytwarzaniu w synapsie cytolitycznych enzymów niszczących nowotwór. Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfoblastycznej pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10:*



C91.0). Z informacji przesłanych przez MZ wynika, że 14-letni pacjent ma II wznowę i przeszedł leczenie dwoma schematami leczenia, natomiast brak jest informacji czy pacjent choruje na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19. Z uwagi na fakt, że pacjent przeszedł leczenie protokołem IntReALL SR SIB można przypuszczać że pacjent nie posiada chromosomu Philadelphia, ponieważ wg protokołu IntReAll 2010 jego obecność stanowi kryterium wykluczenia chorego. Natomiast w otrzymanych informacjach nie zidentyfikowano przesłanek świadczących o tym z jakiego typu komórek rozwinął się ALL u pacjenta. Ze względu na mechanizm działania leku pacjenci bez ekspresji antygenu CD19 prawdopodobnie nie odnoszą korzyści ze stosowania leku, więc można podejrzewać, że rozpoznanie u pacjenta odpowiada w tym zakresie wskazaniu rejestracyjnemu.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały gorączka (11,4%), gorączka neutropeniczna (11,4%), zespół uwalniania cytokin (5,7%), posocznica (4,3%), zakażenia powiązane z zestawem do infuzji (4,3%), przedawkowanie (4,3%), drgawki (2,9%), niewydolność oddechowa (2,9%), hipoksja (2,9%), zapalenie płuc (2,9%) i niewydolność wielonarządowa (2,9%).

Działania niepożądane notowane u dzieci i młodzieży leczonych produktem Blincyto były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych pacjentów. Do działań niepożądanych obserwowanych częściej (różnica  $\geq 10\%$ ) w grupie dzieci i młodzieży w porównaniu z grupą pacjentów dorosłych należały: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, gorączka, reakcje powiązane z infuzją, zwiększenie masy ciała i nadciśnienie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zakładając że wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym dla Blincyto wskazaniem „monoterapia 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 (...)”, dla którego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna we wnioskowanym wskazaniu.

Opinie ekspertów również wskazują na zasadność terapii we wnioskowanym wskazaniu.

#### Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania, prawdopodobnym komparatorem może być

produkt leczniczy Kymirah (tisagenlecleucel). Z powodu braku danych odnośnie kosztów powyższej terapii odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Blincyto jest refundowany dla osób dorosłych  $\geq 18$  lat w ramach programu lekowego „B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” Cena hurtowa brutto wynosi 11 328,14 zł (za 1 opakowanie: 1 fiolka proszku + 1 fiolka roztworu).

Koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi [REDAKTOWANO] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (1 cykl) produktem Blincyto (blinatumomab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANO] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 20 do 30 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDAKTOWANO] netto do [REDAKTOWANO] netto.

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

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019A opisujących leczenie pacjentów od 15 r.ż. z oporną lub nawrotową B-ALL bez chromosomu Philadelphia, wśród terapii wskazano: blinatumomab, tisagenlecleucel (do 26 r.ż.) lub inotuzumab ozogamycyny. Natomiast w dokumencie NCCN 2019B opisującym populację pediatryczną w opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia wskazano na terapię blinatumomabem lub tisagenlecleucelem (do 26 r.ż.). Kanadyjskie wytyczne AHS 2016 w rekomendacjach wskazują na immunoterapię u pacjentów u których nie powiodło się leczenie dwoma schematami chemioterapii, a także, że u pacjentów z trwałym MRD powinno rozważyć się intensyfikację leczenia alloSCT, dodatkową chemioterapię lub blinatumomabem (rekomendacje bez wskazania na wiek pacjentów). Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują, że brak jest powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (wytyczne wydane przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA).

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane

*ze środków publicznych. Na podstawie wytycznych klinicznych oraz rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu jako komparator przyjęto produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel).*

**Uwaga Rady**

*Rada z uznaniem odnotowuje, iż wnioskodawca dostarczył szeroką informację na temat pacjenta, co pozwoliło uznać wskazanie za szczególnie zasadne.*

**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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.52.2019, „Blincyto (blintumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 25 lipca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Amgen Europe B.V.).*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V.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 r., 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 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Europe B.V.