



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 233/2019 z dnia 5 sierpnia 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 z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (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, fiołka à 38,5 µg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 35 lat, u którego początek choroby datuje się na czerwiec 2006 r., CR uzyskano w sierpniu 2006 r., a wznowa choroby nastąpiła w lipcu 2018 r. W leczeniu wznowy stosowano schematy: FLAG-Ida, leczenie pomostowe blinatumomabem, po leczeniu blinatumomabem wykonano allo-SCT po kondycjonowaniu TBI/Eto/Cy/ATG. Aktualnie występuje choroba resztkowa na poziomie fenotypowym 0,07%, co oznacza ryzyko szybkiego kolejnego nawrotu.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r., blinatumomab jest refundowany w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0).

Należy mieć na uwadze, że jedno z aktualnych wskazań rejestracyjnych dla leku Blincyto zawiera zapis o wymogu stwierdzenia u pacjenta minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) większej lub równej 0,1%. Warunek ten nie był uwzględniony w treści wskazania rejestracyjnego w chwili wydania opinii AOTMiT w 2017 r. Analizowany wniosek dotyczy pacjenta z MRD na poziomie 0,07%, stad można wnioskować, iż analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestracyjne.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Istnieje jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, II fazy, na podstawie, którego dnia 15.11.2018 roku dorejestrowano dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), dodatkowe wskazanie – leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji, ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$ (badanie BLAST, opisane w publikacji Gokbuget 2018). W badaniu BLAST uczestniczyli dorośli pacjenci z pierwszą lub kolejną całkowitą remisją hematologiczną ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B, bez obecności chromosomu Filadelfia, z minimalną chorobą resztkową.

Spośród 113 pacjentów wziętych pod uwagę w analizie tego punktu końcowego, 88 osób (78%) osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem. Dolna granica 95% przedziału ufności (69%; 85%) była wyższa niż 44%, co potwierdza hipotezę z badania. Dwóch dodatkowych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 2. cyklu leczenia blinatumomabem. Żaden dodatkowy pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 3. i 4. cyklu leczenia blinatumomabem.

Analiza została przeprowadzona na 103 pacjentach z całkowitą remisją hematologiczną oraz minimalną chorobą resztkową na poziomie $>10^{-3}$ na początku trwania badania wykazała, że 91 osób (88%) osób osiągnęło jakąkolwiek odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej, włączając w to 82 pacjentów (80%, 95%CI: 71%; 87%) z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 1. cyklu leczenia blinatumomabem.

Odsetki pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej były podobne: między osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej $\geq 10^{-2}$, a osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej $<10^{-2}$ oraz między osobami w pierwszej całkowitej remisji hematologicznej, a osobami z późniejszą całkowitą remisją hematologiczną.

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 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 tętnicze.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestacyjne.

Konkurencyjność cenowa

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 ≥ 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).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania, prawdopodobnym komparatorem może być produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny). Z powodu braku danych odnośnie do kosztów powyższej terapii, odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

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

Koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi ██████████ zł netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Blincyto (blinatumomab), w przeliczeniu na jednego pacjenta, oszacowano na ██████████ zł netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Z uwagi na brak opinii ekspertów, niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej, stąd odstąpiono od oszacowania wpływu finansowania wnioskowanego leku na wydatki płatnika.

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

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. Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania, prawdopodobnym komparatorem może być produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny).

Jednak należy mieć na uwadze, że wskazanie rejestracyjne leku Besponsa obejmuje pacjentów z ekspresją antygenu CD22.

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.422.61.2019 „Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 2 sierpnia 2019 r.

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.).