

Opinia nr 64/2019

z dnia 5 sierpnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku 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

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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku 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

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych blinatumomabu we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0).

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jednoramienne badanie, w którym 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.

W ramach przeprowadzonego badania 78% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem. Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 18,9 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,9 miesięcy. Natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,0 miesięcy.

W ramach przedstawionej publikacji wskazano, że każdy ze 116 pacjentów, którzy rozpoczęli 1 cykl leczenia blinatumomabem, doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Ogółem, 33% pacjentów miało zdarzenie niepożądane 3. stopnia ciężkości, a 27% zdarzenie 4. stopnia ciężkości.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają blinatumomab jako jedną z opcji terapeutycznych w omawianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 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.

Ostra białaczka limfoblastyczna należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). Niestety, u prawie połowy z nich dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT).

Alternatywne technologie medyczne

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 jako komparator przyjęto produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny). Jednak należy mieć na uwadze, że wskazanie rejestracyjne leku Besponsa obejmuje pacjentów z ekspresją antygenu CD22.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Blincyto jest wskazane w monoterapii w leczeniu:

- osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19,
- osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%,
- 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.

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). Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:

1. Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję
2. Świadczeniobiorcy ze wznową hematologiczną choroby
3. Świadczeniobiorcy zakwalifikowani wcześniej do leczenia w ramach niniejszego PL i wyłączeni czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami ChPL, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni).

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 populacji z MRD na poziomie 0,07%, stąd można wnioskować, iż analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

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

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, II fazy, na podstawie, którego dnia 15.11.2018 roku zarejestrowano dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), dodatkowe wskazanie – leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez chromosomu Philadelphia 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 Philadelphia z minimalną chorobą resztkową. Do badania włączono 116 pacjentów.

Skuteczność

Odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej

Spośród 113 pacjentów wziętych pod uwagę w analizie dotyczącej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej, 88 osób (78%) osiągnęło całkowitą odpowiedź 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 po 2. cyklu leczenia blinatumomabem. Żaden dodatkowy pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi 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 $\geq 10^{-1}$, 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.

Spośród 45 pacjentów w badanej populacji 103 osób, u których odnotowano przerwy w leczeniu blinatumomabem podczas pierwszego cyklu leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, 37 osób (82%) osiągnęło odpowiedź całkowitą w zakresie minimalnej choroby resztkowej.

Przeżycie wolne od hematologicznego nawrotu choroby oraz przeżycie całkowite

Estymator Kaplan-Meier'a dla przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby w 18 miesiącu obserwacji po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem wyniósł 54% (95%CI: 33%; 70%). Wyniki były podobne niezależnie od cenzorowania względem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych po leczeniu blinatumomabem oraz chemioterapii. Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 18,9 miesiąca (95%CI: 12,3; 35,2) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,9 miesięcy.

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 11,0 miesięcy wśród pacjentów z kolejną całkowitą remisją hematologiczną w porównaniu z 24,6 miesiąca wśród osób z pierwszą całkowitą remisją hematologiczną (HR=2,09 (95%CI: 1,26; 3,48)). Pacjenci z pierwszą całkowitą remisją hematologiczną mieli również lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów z kolejną całkowitą remisją hematologiczną.

Czterdziestu ośmiu spośród 110 pacjentów pozostaje w całkowitej remisji hematologicznej (36 osób po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych), u 38 pacjentów odnotowano wznowę podczas trwania całkowitej remisji hematologicznej, a 24 osoby zmarły podczas trwania całkowitej remisji hematologicznej (20 osób po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych). Mediana trwania remisji hematologicznej nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesiąca (95%CI: 19,8; nie do oszacowania) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,0 miesięcy.

W całej populacji z badania (116 osób) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesięcy (95%CI: 19,2; nie do oszacowania). W opisywanym badaniu przedstawiono również wyniki analizy przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby oraz przeżycia całkowitego z podziałem na wystąpienie lub nie całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej oraz w zależności od liczby całkowitych remisji hematologicznych. Analiza obejmowała przedział czasu od 45. dnia obserwacji danego pacjenta co odpowiada końcowi 1 cyklu podawania blinatumomabu. Z analizy

wykluczono 3 pacjentów – 1 osoba ze względu na brak danych w zakresie minimalnej choroby resztkowej oraz 2 osoby ze względu na niewystarczającą czułość testu.

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia w porównaniu z grupą pacjentów bez tej odpowiedzi – 23,6 vs 5,7 miesiąca.

Mediana przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia w porównaniu z grupą pacjentów bez tej odpowiedzi – 38,9 vs 12,5 miesiąca.

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 13,9 miesiąca wśród pacjentów w drugiej lub kolejnej całkowitej remisji hematologicznej (w momencie rozpoczęcia badania), którzy uzyskali całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej podczas leczenia blinatumomabem. Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby nie została natomiast osiągnięta w grupie pacjentów w pierwszej całkowitej remisji hematologicznej, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej podczas leczenia blinatumomabem.

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

Spośród 110 pacjentów, 74 osoby (67%) przeszły allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w przetrwałej remisji po leczeniu blinatumomabem. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów, którzy przeszli przeszczep, było w wieku powyżej 35 lat, a mediana wieku wyniosła 42,5 lata (zakres: 18; 67 lat).

Dziwiewięciu z 36 pacjentów (25%) bez allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz bez chemioterapii po leczeniu blinatumomabem pozostaje w całkowitej remisji hematologicznej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (zakres: 2,8; 41,6 miesięcy), podczas gdy 36 z 74 pacjentów (49%) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych pozostaje w remisji.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa wskazano, że każdy ze 116. pacjentów, którzy rozpoczęli 1 cykl leczenia blinatumomabem, doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Podczas cyklu 2., 3. i 4., odpowiednio 85%, 79% oraz 75% leczonych pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Ogółem, 33% pacjentów miało zdarzenie niepożądane 3. stopnia ciężkości, a 27% zdarzenie 4. stopnia ciężkości.

Zgodnie z opinią badaczy 29% zdarzeń niepożądanych 3. stopnia ciężkości oraz 22% zdarzeń niepożądanych 4. stopnia ciężkości było związanych z zastosowanym leczeniem.

Sześćdziesięciu jeden pacjentów (53%) doświadczyło neurologicznego zdarzenia niepożądanego jakiegokolwiek stopnia. Odnotowano mniejszą tendencję do występowania zdarzeń niepożądanych tego typu z cyklu na cykl leczenia – 1. cykl – 47%, 2. cykl – 24%, 3. cykl – 15%, 4. cykl – 15%. Neurologiczne zdarzenia niepożądane zostały rozwiązane u 59 pacjentów (97%) z jakimkolwiek stopniem ciężkości oraz u wszystkich pacjentów z neurologicznym zdarzeniem niepożądanym 3 lub 4 stopnia ciężkości. Większość pacjentów, u których wystąpiło neurologiczne zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości podjęło dalsze leczenie blinatumomabem.

Trzydziestu sześciu pacjentów (31%) miało przerwę w przyjmowaniu blinatumomabu spowodowaną zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem – głównie zdarzeniami neurologicznymi oraz grypopodobnymi.

U 4 pacjentów (3%) odnotowano zespół uwalniania cytokin (u 2 pacjentów było to zdarzenie niepożądane 1. stopnia, natomiast u 2 pacjentów 3. stopnia). Wszystkie przypadki zostały odnotowane podczas pierwszego cyklu leczenia blinatumomabem.

W trakcie trwania leczenia blinatumomabem odnotowano dwa zdarzenia niepożądane zakończone zgonem pacjenta. Oba wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia: atypowe zapalenie płuc z zakażeniem wirusem grypy H1N1 (uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem) oraz krwotok podtwardówkowy (uznany przez badacza za niezwiązany z zastosowanym leczeniem).

W okresie po zakończeniu leczenia blinatumomabem odnotowano cztery zdarzenia niepożądane zakończone zgonem:

- 2 pacjentów, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych po leczeniu blinatumomabem: wieloogniskowa zmiana w centralnym układzie nerwowym – 124 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem oraz choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – 136 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem),
- 2 pacjentów, którzy nie przeszli allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych: progresja choroby – 154 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem oraz niewydolność wielonarządowa – 359 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem.

Zgodnie z ChPL Blincyto do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (24,8%), zaburzenia neurologiczne (13,8%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (10,1%), zespół uwalniania cytokin (3,3%) i zespół rozpadu guza (0,7%).

Natomiast najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną stosowania blinatumomabu w ocenianym wskazaniu

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Blincyto (blinatumomab) jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii w leczeniu:

- osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19,
- osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%,
- 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.

Wnioskowane wskazanie dotyczy ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0) ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową na poziomie 0,07%. Należy więc uznać, że jest to wskazanie zbliżone do drugiej pozycji, różniące się jedynie poziomem minimalnej choroby resztkowej. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna dla zarejestrowanego wskazania.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt, iż odnalezione badanie to jednoramienna próba kliniczna II fazy. Aktualnie brakuje randomizowanego badania III fazy, w którym oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w ocenianej populacji. Dodatkowo pomimo, że badanie dotyczy leczenia choroby resztkowej blinatumomabem pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia, jedynie 3 pacjentów ma poziom minimalnej choroby resztkowej wynoszący poniżej 0,1%, który odpowiada poziomowi ze zlecenia MZ tj.: 0,07%. Dodatkowo, pacjenci ci zostali wykluczeni z oceny jednego z punktów końcowych;

Efektywność technologii alternatywnych

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani 1 lub 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL – badanie 1

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Besponsa u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z ekspresją antygenu CD22 badano w otwartym badaniu klinicznym III fazy (badanie 1), w którym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt Besponsa (N = 164 [164 otrzymało leczenie]) lub chemioterapię wybraną przez badacza (N = 162 [143 otrzymało leczenie]).

Spośród pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji u 73% i 24% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie według oceny EAC, odnotowano remisję całkowitą (CR – ang. *complete remission*) lub niepełną regenerację hematologiczną (CRi – ang. *incomplete blood count recovery*) odpowiednio w cyklu 1 i 2 w grupie otrzymującej produkt Besponsa. U żadnego dodatkowego pacjenta nie uzyskano CR lub CRi po 3. cyklu w grupie otrzymującej produkt Besponsa. Wyniki CR lub CRi oraz dotyczące niestwierdzenia (wykluczenia) MRD w grupie początkowych 218 pacjentów poddanych randomizacji były zgodne z wynikami uzyskanymi w grupie wszystkich 326 randomizowanych pacjentów.

Wśród 326 randomizowanych pacjentów prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 22,8% w grupie otrzymującej produkt Besponsa oraz 10% w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza.

Łącznie 48,2% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Besponsa oraz 22,2% pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zostało poddanych późniejszemu HSCT. Obejmuje to 70 i 18 pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej produkt Besponsa i w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza, którzy bezpośrednio zostali poddani HSCT. U pacjentów, którzy bezpośrednio zostali poddani HSCT, mediana czasu pomiędzy ostatnią dawką inotuzumabu ozogamycyny a HSCT wyniosła 4,8 tygodnia (zakres: 1-19 tygodni). Poprawę OS w grupie otrzymującej produkt Besponsa w stosunku do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zaobserwowano u pacjentów, którzy przeżyli HSCT. Chociaż w grupie otrzymującej produkt Besponsa wystąpiła wyższa częstość wczesnego zgonu po HSCT (w Dniu 100), korzyść z późnego przeżycia była ewidentna dla produktu Besponsa. U pacjentów, którzy zostali poddani późniejszemu HSCT, mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI: 9,2; 20,6) dla produktu Besponsa wobec 19,8 miesiąca (95% CI:

14,6; 26,7) dla chemioterapii wybranej przez badacza. W 24. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) wobec 35,5% (95% CI: 20,1; 51,3) odpowiednio dla produktu Besponsa wobec chemioterapii wybranej przez badacza. Ponadto w 24. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących produkt Besponsa, którzy następnie zostali poddani HSCT wyniosło 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5), w porównaniu do 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) u pacjentów, którzy nie zostali poddani późniejszemu HSCT.

Stwierdzono poprawę w wynikach OS u pacjentów leczonych produktem Besponsa w porównaniu do chemioterapii z wyboru badacza dla wszystkich czynników stratyfikacyjnych, w tym czasu trwania pierwszej remisji wynoszącym ≥ 12 miesięcy, pierwszej terapii ratunkowej i wieku < 55 lat podczas randomizacji. U pacjentów leczonych produktem Besponsa, u których występowały inne czynniki prognostyczne (Ph-, brak wcześniejszej HSCT, dodatni wynik ekspresji antygeny CD22, którą wykazywało $\geq 90\%$ blastów białaczkowych na początku badania, brak blastów we krwi obwodowej na początku badania oraz stężenie hemoglobiny na początku badania ≥ 10 g/dl w oparciu o analizę eksploracyjną) stwierdzono również trend w kierunku poprawy w wynikach przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*). Pacjenci z białaczką mieszanofenotypową, z rearanzacją w obrębie genu MLL (ang. *mixed-lineage leukaemia*), w tym (4;11), u których na ogół występowała mniejsza ekspresja antygeny CD22 przed rozpoczęciem leczenia, uzyskali gorsze wyniki OS po zakończeniu leczenia produktem Besponsa lub chemioterapeutykami wybranymi przez badacza.

W odniesieniu do oceny leczenia zgłaszanej przez pacjentów, większość wyników dotyczących funkcjonowania i objawów było bardziej korzystnych dla produktu Besponsa w porównaniu do chemioterapii z wyboru badacza. Wyniki oceny leczenia zgłaszane przez pacjentów, mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, były znacząco lepsze w przypadku produktu Besponsa pod względem średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania (biorąc pod uwagę odpowiednio produkt Besponsa oraz chemioterapię z wyboru badacza) w funkcjonowaniu w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowaniu fizycznym, oraz utracie apetytu w porównaniu z chemioterapią z wyboru badacza. W przypadku produktu Besponsa stwierdzono również trend w kierunku małego stopnia poprawy w średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania pod względem ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania poznawczego, duszności, biegunki, zmęczenia. Lepsze wyniki średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania w analizie przeprowadzanej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D uzyskano u pacjentów leczonych produktem Besponsa dla wskaźnika EQ-5D.

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani co najmniej 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL – badanie 2

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Besponsa oceniano w jednoramiennym, otwartym, wielośrodkowym badaniu I/II fazy (badanie 2). Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B. 72 pacjentów spośród 93 pacjentów przydzielono do grupy leczonej produktem Besponsa. Mediana wieku wyniosła 45 lat (zakres: 20-79); 76,4% pacjentów miało ≥ 2 terapie ratunkowe; 31,9% było poddanych wcześniej HSCT i 22,2% miało Ph+. Najczęstszym powodem przerwania leczenia były: progresja/ nawrót choroby (41,7%), choroba oporna na leczenie (5,6%); HSCT (25,0%) oraz działania niepożądane (18,1%). W fazie I badania 37 pacjentów otrzymywało produkt Besponsa w całkowitej dawce 1,2 mg/m² pc. (n = 3), 1,6 mg/m² pc. (n = 12) lub 1,8 mg/m² pc. (n = 22). Ustalono, że zalecaną dawką produktu Besponsa będzie 1,8 mg/m² pc./cykl podawane w dawkach: 0,8 mg/m² pc. w dniu 1. i 0,5 mg/m² pc. w dniu 8. i 15. 28-dniowego cyklu, ze zmniejszeniem dawki po uzyskaniu CR lub CRi. Pacjenci zakwalifikowani do fazy II badania musieli otrzymać wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia z powodu ALL, a u pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+ musiało nastąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TKI. Spośród 9 pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+, 1 pacjent otrzymał wcześniej 1 TKI i 1 pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego TKI.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto 3 cykli leczenia (84 ampułki) wnioskowaną terapią wynosi [REDAKTOWANE].

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).

Prawdopodobnym komparatorem może być produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny). Z powodu braku danych odnośnie kosztów powyższej terapii odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

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

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi [REDAKTOWANE]. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Blincyto (blinatumomab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] (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..

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 publikacje różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania w opornej lub nawrotowej ostrej białaczce limfoblastycznej Ph(-) w populacji dorosłych pacjentów:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2018;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 opisujących leczenie pacjentów od 15 r.ż. z oporną lub nawrotową B-ALL bez chromosomu Philadelphia, wśród terapii wskazano: blinatumomab, tisagenlecleucel (do 26 rż.) lub inotuzumab ozogamycyny.

W europejskich wytycznych ESMO 2016 wymienia się blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny jako opcje terapeutyczne w leczenie opornej/nawrotowej ALL, wskazując jednocześnie, że brak jest standardowej terapii reindukcyjnej, a konsensus odnosi się jedynie do ogólnych zasad terapii.

W protokole PALG 2018, u pacjentów z B-ALL, u których doszło do nawrotu choroby jako opcję wymienia się blinatumomab. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem. Kolejnym lekiem wymienionym w protokole, który można zastosować u pacjentów z nawrotową B-ALL, ale z ekspresją CD22 na $> 0\%$ blastów, jest inotuzumab ozogamycyny.

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).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.07.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2899.2019.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu 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. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych