



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 270/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
BOSULIF (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka  
limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Bosulif (bosutynib), tabletki powlekane à 100 mg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0), pod warunkiem stosowania u chorych z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ jest schorzeniem, w którym rokowania co do uzyskania pierwszej remisji są dobre. W przypadku nawrotu choroby uzyskanie remisji hematologicznej pozwala na poprawę stanu klinicznego chorego i zapobiega wystąpieniu przedwczesnego zgonu. Następstwem braku skutecznego leczenia klinicznie aktywnej białaczki limfoblastycznej jest zgon chorego. Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu MZ pacjent, któremu ma być podany bosutynib otrzymywał dotychczas leczenie według protokołu PALG ALL6 PH+ <55 lat; konsolidację MTX+Vp+DXM, reindukcję VCR+DNR; VCR+DNR+prednizon + ponatynib; stosowano inhibitory kinazy tyrozynowej: dazatynib, nilotynib, ponatynib. U chorego rozpoznano mutacje F317L oraz E255K, jest to III wznowa po leczeniu.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie kliniczne (NCT00261846) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu u pacjentów z uprzednio leczoną przewlekłą białaczką szpikową (CML) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph +). W badaniu uczestniczyło 24 chorych ALL Ph+, którym podawano produkt leczniczy Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę. Odsetek chorych na ALL uzyskujących ogólną odpowiedź hematologiczną (OHR)*



w 48 tygodniu wyniósł 5% (1 pacjent), natomiast po 4 latach odsetek uzyskujących lub utrzymujących OHR wyniósł 9% (2 pacjentów). Główna odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po 4 latach obserwacji wyniosła 20%. Wśród 24 chorych na ALL Ph+ leczonych bosunitybem, 22 (92%) zmarło w okresie obserwacji, w tym 8 w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca; Prawdopodobieństwo przeżycia po 4 latach wyniosło 8,3%.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego zgłoszonymi przez  $\geq 20\%$  pacjentów były: biegunka, nudności, małopłytkowość, ból brzucha, wymioty, wysypka, niedokrwistość, gorączka, zmęczenie i zwiększenie aktywności ALAT.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ze względu na niewielką liczebność chorych na ALL Ph+ leczonych bosunitybem wiarygodna ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest, zdaniem Rady, obecnie możliwa. Bosutynib jest jednak opcją terapeutyczną rekomendowaną w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2019) dla chorych z ALL Ph+. Zgodnie z przedstawionymi w wytycznych opcjami leczenia w oparciu o profil mutacji BCR-ABL1 – bosutynib jest rekomendowany do stosowania przede wszystkim u pacjentów z mutacjami: E255K, F317L, F359V, T315A lub Y253H – z czego u pacjenta wskazanego w zleceniu MZ potwierdzono dwie z tych mutacji (F317L oraz E255K).

#### Konkurencyjność cenowa

Technologia alternatywna dla bosutynibu, wskazana przez eksperta klinicznego i wymieniona w wytycznych to inotuzumab. Inotuzumab nie jest jednak aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Koszt 3-miesięcznej terapii bosutynibem jest około [REDAKTOWANO] koszt 3-miesięcznej terapii inotuzumabem.

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

Populację docelową, tj. dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I, oszacowano w wariancie podstawowym na 16 pacjentów. Szacowane wydatki płatnika na 3 miesiące terapii dla 16 pacjentów to około [REDAKTOWANO].

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

Jako technologię alternatywną dla bosutynibu można przyjąć podanie inotuzumabu (Besponsa), który jest rekomendowany w wytycznych klinicznych,

posiada wskazanie rejestracyjne ALL Ph+ oraz uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa AOTMiT w trakcie oceny w Agencji w 2019 r. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Bespona u chorych z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani 1 lub 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL oceniano w jednoramiennym, otwartym, wielośrodkowym badaniu I/II fazy; u pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+ musiało nastąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TKI. Spośród 72 chorych włączonych do badania 22,2% miało ALL Ph+. Mediana OS u 35 chorych w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B, którzy zostali poddani co najmniej 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL wyniosła 6.4 miesiąca, całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną uzyskano u 68,6% chorych.

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należy zaliczyć zakażenia i zarażenia pasożytnicze, gorączkę neutropeniczną, neutropenię, małopłytkowość, leukopenię, limfopenię i niedokrwistość. Inne działania niepożądane to zaburzenia naczyniowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

#### **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.422.64.2019 „Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 21 sierpnia 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Limited) 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:** (Pfizer Limited).

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Limited) 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:** (Pfizer Limited).