



Opinia nr 69/2019
z dnia 28 sierpnia 2019 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka
limfoblastyczna Ph+ (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 Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0).

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 Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 jednoramienne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) i ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph +). Spośród 570 pacjentów włączonych do badania jedynie 24 miało ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (ALL Ph+).

Odsetek pacjentów z 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% (4 pacjentów). Wśród 24 pacjentów z ALL Ph+ leczonych bosutynibem, 22 (92%) zmarło w okresie obserwacji, w tym 8 pacjentów w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Mediana OS (95% CI) wyniosła 3,6 (1,3–7,6) miesięcy; Prawdopodobieństwo OS (95% CI) po 4 latach wyniosło 8,3% (1% –23%).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi bosutynib jest zalecany w leczeniu pacjentów 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 wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z potwierdzoną mutacją F317L oraz E255K.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (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.).

Dodatkowo w ramach przedstawionego zlecenia Ministra Zdrowia populacja docelowa została zawężona do pacjentów z potwierdzoną mutacją F317L oraz E255K, u których zastosowano już: dazatynib, nilotynib, ponatynib.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL - ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej.

Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *tyrosine kinase inhibitors*) i allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT – ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(–) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi jako technologię alternatywną można przyjąć podanie inotuzumabu (produkt leczniczy Besponsa). Substancja ta jest rekomendowana w wytycznych klinicznych, posiada wskazanie rejestracyjne ALL Ph+ oraz uzyskała pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa AOTMiT.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bosutynib należy do klasy farmakologicznej produktów leczniczych nazywanych inhibitorami kinazy. Bosutynib wykazuje działanie inhibicyjne wobec nieprawidłowej kinazy BCR-Abl, która sprzyja powstawaniu przewlekłej białaczki szpikowej.

Zgodnie z ChPL Bosulif jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myelogenous leukaemia*) z chromosomem Philadelphia (CML Ph+) w fazie przewlekłej (CP, ang. *chronic phase*),
- CML Ph+ w fazie przewlekłej (CP), fazie akceleracji (AP, ang. *accelerated phase*) i fazie przełomu blastycznego (BP, ang. *blast phase*), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.

Wnioskowane wskazanie dotyczy ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia, co stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*).

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

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 badanie kliniczne (NCT00261846) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) i ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji prezentującej dane długoterminowe (4 letnia obserwacja pacjentów, publikacja Gambacorti-Passerini 2015).

Badanie NCT00261846 to jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy I/II. W badaniu wzięło udział 570 pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Bosulif w dawce 500 mg raz na dobę, w tym pacjenci z CML w fazie przewlekłej (C) poddawani wcześniej leczeniu z zastosowaniem tylko jednego TKI (imatynibu), pacjenci z CML w fazie przewlekłej poddawani wcześniej leczeniu imatynibem i co najmniej 1 dodatkowym TKI (dazatynibem i (lub) nilotynibem), pacjenci z CML w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego poddawani wcześniej leczeniu co najmniej jednym TKI (imatynibem), oraz pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z występowaniem chromosomu Philadelphia (ALL Ph+) - 24 pacjentów.

W ramach włączonego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- główna odpowiedź cytogenetyczna – ang. MCyR, *major cytogenetic response*;
- całkowita odpowiedź hematologiczna – ang. CHR, *complete haematologic response*;
- mniejsza odpowiedź cytogenetyczna – ang. MiCyR, *minor cytogenetic response*;
- ogólna odpowiedź hematologiczna – ang. OHR, *overall haematologic response*;

Wśród 24 pacjentów z ALL Ph+, 15 pacjentów było po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem, 9 pacjentów było po niepowodzeniu 2 lub 3 leków z grupy TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib).

Skuteczność

Odsetek pacjentów z 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% (4 pacjentów).

Wśród 24 pacjentów z ALL Ph+ leczonych bosutynibem, 22 (92%) zmarło w okresie obserwacji, w tym 8 pacjentów w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Mediana OS (95% CI) wyniosła 3,6 (1,3–7,6) miesięcy; Prawdopodobieństwo OS (95% CI) po 4 latach wyniosło 8,3% (1%–23%).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania u pacjentów z ALL wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane stopnia 3-4:

- niehematologiczne: biegunka, wymioty, gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów, zapalenie płuc, podwyższony poziom AST, ból pleców, wysięk opłucnowy, ból kości, dreszcze,
- hematologiczne: trombocytopenia, anemia, neutropenia, leukopenia, leukocytoza, gorączka neutropeniczna.

Zgodnie z ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: zakażenie dróg oddechowych (w tym zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie nosogardzieli, małopłytkowość (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi), neutropenia (w tym zmniejszenie liczby neutrofilii), niedokrwistość (w tym zmniejszenie stężenia hemoglobiny), zmniejszone łaknienie, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, bolesność uciskowa brzucha, ból żołądka i jelit), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, wysypka (w tym wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem), bóle stawów, bóle pleców, gorączka, astenia, obrzęk (w tym obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęki obwodowe), zmęczenie (w tym złe samopoczucie), zwiększona aktywność lipazy (w tym hiperlipazemia).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Bosulif. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem jest fakt, iż nie zidentyfikowano randomizowanych badań, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania bosutinibu u pacjentów z ostrą przewlekłą białaczką szpikową. Dodatkowo należy wskazać, że w ramach włączonego badania wśród 24 pacjentów z ALL Ph+, jedynie 15 pacjentów było po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem, a 9 pacjentów było po niepowodzeniu 2 lub 3 leków z grupy TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib). Jednocześnie włączone badanie jest próbą kliniczną I/II fazy, które są fazami wstępnymi i generalnie mają inny cel niż III faza badań klinicznych, potwierdzająca skuteczność i bezpieczeństwo terapii w dużej grupie uczestników badania.

Efektywność technologii alternatywnych

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Bespona u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z ekspresją antygeny CD22 badano w otwartym badaniu klinicznym III fazy, w którym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt Bespona (164 pacjentów) lub chemioterapię wybraną przez badacza (162 pacjentów z czego 143 otrzymało leczenie).

Łącznie u 276 (85%) pacjentów występowała ALL Ph-. Spośród 49 (15%) pacjentów z ALL Ph+, 4 pacjentów nie otrzymało wcześniej TKI, 28 pacjentów otrzymało wcześniej 1 TKI i 17 pacjentów otrzymało wcześniej 2 TKI. Najczęściej stosowanym TKI był dazatynib (42 pacjentów), a następnie imatynib (24 pacjentów). Wyniki nie zostały wyodrębnione dla grupy pacjentów z ALL Ph+.

Spośród pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji u 64/88 (73%) i 21/88 (24%) pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie według oceny niezależnej, nieświadomej szczegółów badania komisji orzekającej o osiągnięciu punktów końcowych (EAC, ang. Endpoint Adjudication Committee), odnotowano CR lub CRi odpowiednio w cyklu 1 i 2 w grupie otrzymującej produkt Bespona. U żadnego dodatkowego pacjenta nie uzyskano CR lub CRi po 3. cyklu w grupie otrzymującej produkt Bespona.

Wyniki CR lub CRi oraz dotyczące niestwierdzenia (wykluczenia) minimalnej choroby resztkowej (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 22,6% w grupie otrzymującej produkt BESPONSA oraz 9,6% w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza. Łącznie 77/164 (47,0%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt Besponsa oraz 33/162 (20,4%) pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zostali poddani późniejszemu HSCT.

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu BESPONSA oceniano w jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu I/II fazy. Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodząca się z prekursorów linii limfocytów B.

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. Wyniki nie zostały wyodrębnione dla grupy pacjentów z ALL Ph+.

Spośród 35 pacjentów:

- 10 pacjentów (28,6%) uzyskało CR;
- 14 pacjentów (40,0%) uzyskało Cri;

U 18 pacjentów spośród 24, u których uzyskano CR lub CRi, nie stwierdzono minimalnej choroby resztkowej. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 2,2 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio: 3,7 msc, 6,4 msc.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Bosulif z perspektywy NFZ wynosi [REDAKTOWANE].

Technologia alternatywna wskazana przez eksperta klinicznego oraz także wymieniona w wytycznych to inotuzumab. Agencja oceniała w 2019 r. zasadność finansowania inotuzumabu w leczeniu ALL w 2019 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oraz w ramach wniosku refundacyjnego. Inotuzumab nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Uwzględniając cenę z wniosku refundacyjnego koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Besponsa z perspektywy NFZ wynosi [REDAKTOWANE].

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

Do wyliczenia wpływu refundacji bosutynibu w leczeniu ALL Ph+ na budżet płatnika wykorzystano dane udostępnione w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego leku Iclusig. Populację docelową, tj. dorosłych 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 na 16 pacjentów.

Przy uwzględnieniu wartości netto przedstawionej w zleceniu MZ, tj. [REDAKTOWANE] zł (koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta) oraz wielkości populacji oszacowanej na 16 pacjentów – wydatki płatnika wyniosą [REDAKTOWANE].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 r. dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (NCCN 2019);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 r. dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych;

Bosutynib jest substancją rekomendowaną jako opcja w leczeniu pacjentów 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 wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z potwierdzoną mutacją F317L oraz E255K.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4077.2019.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (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 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) oraz raportu nr OT.422.64.2019 Bosulif (bosutynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.