

Opinia nr 26/2019
z dnia 21 marca 2019 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Blinicyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka
limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku
wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych blinatumomabu w leczeniu wrodzonej ostrej białaczki limfoblastycznej u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Blinicyto był już oceniany przez Agencję i w zbliżonym wskazaniu, w populacji osób dorosłych, otrzymał pozytywną opinię Agencji.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących blinatumomab z wybranym komparatorem we wnioskowanej populacji. Odnaleziono 1 badanie pierwotne (NCT01371782), które stanowi badanie rejestracyjne produktu leczniczego Blinicyto. Badanie charakteryzuje się niską wiarygodnością w hierarchii badań naukowych, ponieważ jest jednoramiennym badaniem I/II fazy. Pozostałe odnalezione opracowania są wtórne i bazują na powyższym dowodzie naukowym. Należy wskazać, że spośród 70 badanych pacjentów, 27 uzyskało całkowitą remisję, a 52% tych pacjentów uzyskało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu przyjmowania blinatumomabu.

Odnaleziono również badanie retrospektywne (Anne Flore 2016), opisujące skuteczność praktyczną blinatumomabu na podstawie 17 pacjentów, jednak jest ono dostępne jedynie w formie abstraktu.

Powyższe badania mogą sugerować skuteczność stosowania blinatumomabu we wnioskowanej populacji, jednak należy mieć na uwadze, że w celu jednoznacznego potwierdzenia skuteczności wymagane są badania wyższej jakości.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 100% pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku. Zdarzenia w stopniu ≥ 3 wystąpiły u 61 na 70 pacjentów (87%). W badaniu odnotowano 6 (7%) śmiertelnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku trzech pacjentów stwierdzono Zespół Uwalniania Cytokin (CRS) w stopniu 4, a jeden pacjent miał niewydolność oddechową. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były niedokrwistość, leukopenia i hipokaliemia, podobnie jak we wcześniejszych badaniach (dla pacjentów dorosłych).

Należy również mieć na uwadze, że zgodnie z ChPL nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia oraz brak jest danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia.

Zgodnie z założeniami przyjętymi w zleceniu, koszt 3 cykli terapii na jednego pacjenta wyniesie ██████████ PLN, natomiast po uwzględnieniu zmiennego dawkowania wskazanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Blincyto oraz uwzględniając straty leku podczas stosowania, koszt ten wyniesie ██████████ PLN.

Z uwagi na brak dostępnych informacji dotyczących liczebności wnioskowanej populacji, nie było możliwości przeprowadzenia analizy wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Wytyczne kliniczne wymieniają blinatumomab jako technologię możliwą do zastosowania w leczeniu nawrotowej lub opornej ostrej białaczki limfoblastycznej, jednak jedynie NCI 2018 (National Cancer Institute) odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej wskazując na brak standardowego postępowania.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto wskazuje, że pacjentom u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję, można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Zatem uwzględnienie 3 cykli leczenia (zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia) wymaga założenia, że po 2 cyklach zostanie uzyskana całkowita remisja, a następnie będzie podany 1 cykl leczenia konsolidacyjnego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. acute lymphoblastic leukemia) 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 badaniach cytogenetycznych określa się ponadto obecność (+) bądź brak (-) genu Philadelphia (Ph) skojarzonego z obecnością genu BCR-ABL. Ostre białaczki limfoblastyczne bez obecności genu Philadelphia (Ph(-)) stanowią średnio 75% ALL z limfocytów B u dorosłych pacjentów.

Nie istnieje jednoznaczna definicja podziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) co najmniej 20% blastów w szpiku stanowi wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, jednakże w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25% (wartości poniżej 20% definiowane są jako chłoniaki limfoblastyczne). Postaci ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi są definiowane indywidualnie.

Białaczka limfoblastyczna najczęściej występuje w wieku dziecięcym, wśród osób dorosłych jest natomiast uznawana za chorobę rzadką (mediana wieku chorych wynosi 14 lat). W populacji powyżej 18 r.ż. ostre białaczki limfoblastyczne stanowią około 20% wszystkich białacek. Zachorowalność wśród dorosłych szacowana jest na 0,4-1,5/100 000 i jest największa u osób powyżej 65 roku życia. Spośród ALL częstszą postacią są białaczki wywodzące się z komórek prekursorowych B, stanowią średnio 76% wszystkich ALL. Postacie choroby wywodzące się z komórek prekursorowych linii B występują z podobną częstotliwością u obu płci.

Częstość występowania remisji całkowitej (CR) w ostrych białaczkach limfoblastycznych jest duża, jednakże pomimo dobrej odpowiedzi na leczenie mogą występować późne nawroty choroby, nawet po ponad 2 latach.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając charakter zlecenia założono, że zostały wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym, na podstawie wytycznych klinicznych, jako komparator do wnioskowanej technologii lekowej, wybrano produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel). Lek ten został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) w analogicznym wskazaniu do wymienionego w zleceniu, lecz brak jest obecnie informacji o jego dostępności na rynku polskim.

Kymriah (tisagenlecleucel) jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. chimeric antigen receptor, CAR).

Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Szczególne populacje pacjentów: Dzieci i młodzież ALL z komórek B: Nie przeprowadzono formalnych badań u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Blincyto zawiera substancję czynną blinatumomab w postaci proszku do sporządzania koncentratu w dawce 38,5 mikrograma. Opakowanie zawiera również roztwór do sporządzenia roztworu do infuzji. Produkt jest podawany w postaci infuzji dożylniej.

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 limfocyty T (TCR, ang. T-cell receptor,) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B.

Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytom T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Blincyto, lek jest wskazany w:

- w monoterapii do stosowania 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;
- w monoterapii do stosowania w leczeniu 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%.
- w monoterapii do stosowania 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 po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.

Uwzględniając, wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia, wiek pacjentów oraz brak informacji odnośnie ekspresji antygenów, należy uznać wnioskowane wskazanie, jako nie w pełni zgodne z rejestracyjnym. Ponadto wskazanie rejestracyjne zakłada leczenie pacjentów po co najmniej dwóch schematach leczenia, natomiast wnioskowane wskazanie nie odnosi się do powyższej kwestii.

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

W ramach analizy klinicznej wykonano wyszukiwanie, w trakcie którego odnaleziono:

- jedno badanie pierwotne, odnoszące się do zastosowania blinatumomabu w pediatrycznej populacji ze zbliżonym wskazaniem do wnioskowanego:
 - NCT01471782 (von Stackelberg 2016, Gore 2018) – rejestracyjne badanie wieloośrodkowe I/II fazy, jednoramienne; Celem badania była ocena dawkowania i zbadanie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji blinatumomabu (5-30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{doba}$, maksymalnie 5 cykli terapii) u pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie, ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B; mediana okresu obserwacji: I faza – 23,5 miesiąca, II faza – 11,5 miesiąca; liczba pacjentów: 93.
- 2 opracowania wtórne w postaci przeglądów systematycznych:
 - Hathaway 2018 (publikacja: von Stackelberg 2016) – Cel: Podsumowanie bieżących przyszłych danych dotyczących blinatumomabu w leczeniu dorosłych i dzieci z oporną/nawracającą ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) komórek B;

- Franca 2017 – Cel: celem badania było podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej epratuzumabu i blinatumomabu w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej.
- 1 opracowanie wtórne w postaci przeglądu niesystematycznego:
 - Pierro 2017 (publikacje: von Stackelberg 2016, Schlegel 2014) – Cel: Przegląd dotyczący biologii nawrotowej ALL z naciskiem na czynniki sterujące nawrotem i potencjalne cele dla terapii, jak również na obiecujące podejścia immunoterapeutyczne; W opracowaniu przedstawiono wyniki publikacji von Stackelberg 2016 opisane w ramach przeglądu Hathaway 2018. Dodatkowo przedstawiono dane z leczenia blinatumomabem dzieci z nawrotowym ALL komórek B po przeszczepie (badanie Schlegel 2014).
- 1 abstrakt konferencyjny odnoszący się do skuteczności praktycznej:
 - Anne Flore 2016 - retrospektywne wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności blinatumomabu u 17 pacjentów pediatrycznych z ALL z komórek B.

Przedstawiono również dane pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto.

Pojęcia zastosowane w analizie klinicznej:

- CR (ang. complete remission) – remisja całkowita;
- CRh (ang. complete remission with incomplete hematologic recovery) – remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną;
- MRD (ang. minimal residual disease) – odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej;
- OS (ang. overall survival) – czas przeżycia całkowitego;
- RFS (ang. relapse free survival) – czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

Skuteczność kliniczna

Badanie NCT01471782 – publikacja von Stackelberg 2016

Mediana RFS u pacjentów, u których odnotowano:

- CR (n=27) wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,3; 7,6);
- MRD (n=14) wyniosła 7,3 miesiąca (95% CI 2,7; 16,4);
- brak MRD (n=12) wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI 0,8; 6,0);

Mediana OS dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku (n=70) wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 4,0; 11,8).

Badanie NCT01471782 – Gore 2018

22 (31,4%) pacjentów żyło w momencie ich ostatniej wizyty kontrolnej.

Spośród 48 (68,6%) zmarłych w czasie trwania badania pacjentów:

- 3. było w ciągłej całkowitej odpowiedzi (CR), wszyscy zmarli w wyniku komplikacji po przeszczepieniu,
- 15 osiągnęło CR po blinatumomabie, ale miało nawrót choroby,
- 30 pacjentów nie osiągnęło CR.

Czterech z 10 pacjentów (40%) w wieku poniżej 2 lat, 1 z 20 (5%) w wieku 2-6 lat i 9 z 40 (22,5%) w wieku 7-18 lat przeżyło 24 miesiące.

Mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią MRD jest wyższa niż dla pacjentów bez odpowiedzi MRD – 14,6 miesiąca (95% CI: 4,9; NE) vs 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; NE).

Hathaway 2018 – przegląd systematyczny

W badaniu I/II fazy (von Stackelberg 2016) blinatumomab zastosowano u dzieci z oporną/nawrotową ALL z komórek B. W badaniu I fazy wzięło udział 49 dzieci w wieku 2-17 lat. Łącznie w badaniu oceniono efektywność kliniczną u 70 pacjentów (spośród 93 włączonych do badania). Dwudziestu siedmiu z 70 pacjentów (39%), którzy otrzymali zalecany schemat dawkowania, osiągnęło CR. Spośród dzieci z CR 52% miało odpowiedź w zakresie MRD po pierwszym cyklu. Mediana RFS w okresie mediany follow-up wynoszącym 23,1 miesiąca wynosiła 4,4 miesiąca. Po leczeniu blinatumomabem 13 z 44 pacjentów mogło być poddanych hematopoetycznemu przeszczepowi komórek macierzystych (HSCT).

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, powyższe dane wskazują na potencjalną skuteczność blinatumomabu w pediatrycznej populacji z ALL komórek B.

Franca 2017 – przegląd systematyczny

Zgodnie z konkluzją autorów przeglądu blinatumomab przyniósł obiecujące wyniki w przypadkach wysokiego ryzyka, takich jak starsi dorośli pacjenci, ale niezbędne są badania rozstrzygające dotyczące pediatrycznego ALL. Zmienność osobnicza między poszczególnymi pacjentami w kontekście tych leków nie została dogłębnie zbadana, w szczególności w przypadku blinatumomabu.

Pierro 2017 – przegląd niesystematyczny

Dziewięciu pacjentów otrzymało w sumie 18 cykli, z czego czterech uzyskało całkowitą odpowiedź po pierwszym cyklu leczenia, a dwa kolejne po drugim. Czterech pacjentów przeszło haploidentyczne HSCT. Odnotowano 30% przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 398 dni w tej podgrupie pacjentów o szczególnie wysokim ryzyku.

Wnioski autorów przeglądu wskazują, że blinatumomab jest skuteczny w indukowaniu remisji molekularnej u dzieci, nawet w okresie po przeszczepie.

Skuteczność praktyczna

Anne Flore 2016 – abstrakt

7 pacjentów (41%) otrzymało blinatumomab w dawce 15 µg/m² pc./dobę przez 28 dni/cykl po pierwszej lub drugiej pełnej remisji ze względu na utrzymującą się minimalną chorobę resztkową (MRD). Sześciu z tych pacjentów miało remisję molekularną po 1 lub 2 cyklach blinatumomabu. Tych 6. odpowiadających pacjentów zostało poddanych allo-HSCT. Jeden z nich zmarł na inwazyjną aspergilozę w 131 dniu po allo-HSCT, bez nawrotu w obrębie szpiku kostnego. Trzy osoby nie miały nawrotu, a średni czas obserwacji wynosił 147 dni (142-240 dni). Czas do wystąpienia nawrotu u 2. pozostałych pacjentów wynosił odpowiednio 75 i 86 dni po allo-HSCT. Jeden nieodpowiadający pacjent nie otrzymał allo-HSCT i zmarł z powodu ALL.

Dziesięciu chorych (59%) z nawrotową/oporną ALL otrzymało blinatumomab w dawce 5-15 µg/m² pc./dobę przez 28 dni podczas pierwszego cyklu, następnie w dawce 15 µg/m² pc./dobę w kolejnych cyklach:

- Dwóch z nich miało nawrót choroby w obrębie szpiku po allo-HSCT;
- Czterech z tych 10 pacjentów osiągnęło remisję molekularną po 1 lub 2 cyklach i mogło otrzymać allo-HSCT. Dwóch z tych 4 pacjentów miało nawrót w obrębie szpiku kostnego

w odpowiednio 89 i 135 dniu po allo-HSCT. Jeden pacjent miał izolowany nawrót oponowy 141 dni po allo-HSCT (Uwaga: u tego pacjenta nie obserwowano nawrotu w obrębie szpiku z obserwacją sięgającą 2,7 roku po allo-HSCT). Pozostały jeden pacjent był wolny od choroby z krótką obserwacją (69 dni po allo-HSCT). Sześciu chorych, u których nie uzyskano remisji molekularnej po jednym lub dwóch cyklach blinatumomabu zmarło z powodu progresji ALL.

Ogółem, 10 z 17 pacjentów osiągnęło remisję molekularną po 1 lub 2 cyklach blinatumomabu. Czterech z tych 10 pacjentów żyje bez dalszego nawrotu, z medianą czasu obserwacji 144 dni po allo-HSCT (zakres: 69 - 240 dni). Siedmiu chorych, u których nie nastąpiła remisja molekularna po 1 lub 2 cyklach blinatumomabu, zmarło z powodu ALL.

Autorzy wskazują, że blinatumomab jest skutecznym pomostem do HSCT u pacjentów z utrzymującym się wysokim MRD po intensywnej chemioterapii, stwierdzono 40% wskaźnik odpowiedzi w zakresie MRD u pacjentów z nawrotową/oporną ALL, ale z fatalnym wynikiem końcowym. Toksyczność jest możliwa do opanowania przy niskim wskaźniku zdarzeń neurologicznych (brak w tym badaniu).

Bezpieczeństwo

Badanie NCT01471782 – publikacja von Stackelberg 2016

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 100% pacjentów (70 osób).

Zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, ogółem 87% (61 osób).

Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: anemia 36% (25 osób), trombocytopenia 21% (15 osób), gorączka neutropeniczna 17% (12 osób), hipokalemia 17% (12 osób), neutropenia 17% (12 osób), wzrost ALT 16% (11 osób), zmniejszenie liczby płytek 14% (10 osób), gorączka 14% (10 osób), zmniejszenie liczby neutrofilów 13% (9 osób), wzrost AST 11% (8 osób), leukopenia 10% (7 osób), zmniejszenie liczby białych krwinek 10% (7 osób).

Hathaway 2018 – przegląd systematyczny

W publikacji von Stackelberg 2016 odnotowano, że w przypadku trzech pacjentów stwierdzono Zespół Uwalniania Cytokin (CRS) w stopniu 4, a jeden pacjent miał niewydolność oddechową. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były niedokrwistość, leukopenia i hipokaliemia, podobnie jak we wcześniejszych badaniach (dla pacjentów dorosłych). Najczęściej raportowane AE (zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)) ogółem były również porównywalne z poprzednimi badaniami (dla pacjentów dorosłych). Sześć procent pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Anne Flore 2016 – abstrakt

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu ≥ 2 , 5 z 17 pacjentów (29%) miało zespół uwalniania cytokin stopnia ≥ 2 (stopień 2, n=3; stopień 4, n=2). Pięć osób (29%) miało infekcje: 2 pacjentów miało zakażenie wirusowe stopnia 3. (nawrót HSV, n=1 i półpasiec, n=1). Dwie osoby miały stopień 3. sepsy (*Enterococcus faecalis*, n=1 i *Staphylococcus haemolyticus*, n=1). Jeden pacjent miał *mucormycosis* tkanki miękkiej stopnia 3. Trzech pacjentów (18%) doświadczyło hepatotoksyczności (podwyższony ALAT w stopniu 3, n=2). Jeden pacjent miał zapalenie osierdzia stopnia 4. bez udokumentowanej infekcji. Nie zaobserwowano żadnego zdarzenia neurologicznego.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z ChPL Blincyto, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby, wielośrodkowym badaniu w jednej grupie u 93 pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (z drugim lub kolejnym nawrotem w szpiku kostnym, z nawrotem w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT albo oporną na inne leczenie

i również z obecnością > 25% komórek blastycznych w szpiku). Było to badanie dwuczęściowe; część mająca ustalić dawkę służyła określeniu odpowiedniego schematu dawkowania, a w następnej części, oceniającej skuteczność zastosowano taki schemat dawkowania w jednej badanej grupie. Produkt Blincyto był podawany w ciągłej infuzji dożylniej.

Leczona grupa badana (w częściach badania służących ustaleniu dawki, analizie farmakokinetyki i ocenie skuteczności) obejmowała 70 pacjentów, u których wykonano co najmniej jedną infuzję produktu Blincyto w zalecanej dawce; średnia liczba cykli leczenia wynosiła 1,5. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 8 lat (zakres: 7 miesięcy do 17 lat); u 40 z 70 pacjentów (57,1%) przed podaniem produktu Blincyto wykonano allogeniczny HSCT, natomiast u 39 z 70 pacjentów (55,7%) choroba była oporna na leczenie. Większość pacjentów miała rozległe zmiany nowotworowe ($\geq 50\%$ białaczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym) w początkowym etapie badania, przy medianie poziomu komórek blastycznych w szpiku wynoszącej 75,5%.

Skuteczność na podstawie ChPL

U 20 z 70 pacjentów (28,6%) uzyskano CR/CRh w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, a u 17 z 20 (85%) już w 1. cyklu. U czterech pacjentów uzyskano status M1 szpiku kostnego, lecz nie spełnili oni kryterium morfologii krwi obwodowej w CR ani CRh. U 11 z 20 pacjentów (55%), u których uzyskano CR/CRh, wykonano allogeniczne HSCT. Odnotowano, że CR/CRh u pacjentów poniżej 2. roku życia wyniosło 40% (4/10), u pacjentów w wieku od 2 do 6 lat – 30,0% (6/20), a u pacjentów od 7. do 17. roku życia – 25% (10/40).

U 3 pacjentów poniżej 1. roku życia, opornych na wcześniejsze leczenie i bez wykonanego wcześniej allogenicznego HSCT, zastosowano jeden cykl leczenia produktem Blincyto w dawce 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$.

U żadnego z tych 3 pacjentów poniżej 1. roku życia nie uzyskano CR/CRh, u jednego choroba się pogłębiła (OS 2,3 miesiąca), a u 2 pacjentów nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (OS odpowiednio 1,1 miesiąca i 8,7 miesiąca).

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

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.

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne w różnych podgrupach dzieci i młodzieży (płeć, wiek, region geograficzny). Po podaniu dawki większej niż zalecana odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

Na stronie FDA (ang. Food and Drug Administration) odnaleziono komunikat firmy Amgen z 12.06.2018 r. skierowany do osób wykonujących zawody medyczne (m.in. hematologów, onkologów, farmaceutów) dot. ważnych informacji o bezpieczeństwie leku Blincyto (blinatumomab) i toksyczności alkoholu benzylowego u pacjentów pediatrycznych.

- Poważne i śmiertelne działania niepożądane w tym „gasping syndrome” (zespół niewydolności oddechowej, prowadzącej do zgonu) mogą wystąpić u pacjentów

pediatrycznych, szczególnie u noworodków i niemowląt, które były leczone Blincyto, który zawiera alkohol benzylový jako konserwant;

- Blincyto został niedawno zarejestrowany z dodatkową opcją przygotowywania 7-dniowego worka do infuzji zawierającego alkohol benzylový dla pacjentów o masie większej lub równej 22 kg. Nie jest to zalecane w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 22 kg.
- W trakcie przygotowywania worków z roztworem do infuzji u noworodków, niemowląt i pacjentów o masie ciała poniżej 22 kg, pracownicy służby zdrowia powinni stosować wyłącznie sól fizjologiczną bez konserwantów.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z dokumentem „*Blincyto (blinatumomab) Przegląd wiedzy na temat leku Blincyto i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE*”:

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Blincyto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Agencja uznała, że lek Blincyto jest korzystny w przypadku osób dorosłych i dzieci z grup wysokiego ryzyka z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, dla których dostępnych jest niewiele możliwości leczenia i którzy mają na ogół złe rokowania. Lek Blincyto jest również skuteczny w usuwaniu resztkowych komórek nowotworowych u osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B, u których występuje wysokie prawdopodobieństwo nawrotu choroby.

Profil bezpieczeństwa leku Blincyto uznano za możliwy do zaakceptowania, pod warunkiem przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku.

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia. Zatem w tych grupach pacjentów nie jest znany stosunek korzyści do ryzyka stosowania blinatumomabu.

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL po podaniu dawki większej niż zalecana odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza.

Oceniany produkt leczniczy oznaczony jest znakiem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu celem umożliwienia szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest niska wiarygodność odnalezionych doniesień, w hierarchii badań naukowych. Analiza kliniczna została oparta na jednym badaniu jednoramiennym I/II fazy, które stanowi badanie rejestracyjne dla leku Blincyto oraz na wynikach abstraktu odnoszącego się do skuteczności praktycznej.

Opracowanie Agencji dotyczy populacji szerszej niż wynika wprost ze zlecenia MZ, a mianowicie niemowląt i dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (bez wyłączenia dzieci w wieku powyżej 3 lat). Z powodu braku danych dotyczących stosowanego u pacjentów leczenia indukcyjnego (brak informacji o stosowanym leczeniu oraz ilości przebytych liniach leczenia) uwzględniono dane dla pacjentów z brakiem skuteczności lub wznową po wcześniejszym leczeniu, bez względu na zastosowane leczenie.

Należy również dodać, że zgodnie z ChPL nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia.

Efektywność technologii alternatywnych

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Kymriah Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie (r/r) ALL z komórek B były oceniane w jednym rejestracyjnym (B2202) i dwóch uzupełniających (B2205J i B2101J) otwartych badaniach z jedną grupą badawczą (łącznie 160 pacjentów w wieku do 25 lat). Od wszystkich pacjentów pobrano produkty leukaferazy, które były przechowywane w bardzo niskiej temperaturze przed włączeniem lub podczas włączania do badania.

Badanie rejestracyjne (B2202) to wieloośrodkowe badanie II fazy z jedną grupą badawczą, prowadzone u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B. Spośród 92 pacjentów włączonych do badania 75 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah; u 7 pacjentów (8%) wytworzenie produktu Kymriah nie było możliwe; powody zakończenia udziału w badaniu przed infuzją produktu leczniczego Kymriah obejmowały zgon (n=7; 8%) lub zdarzenia niepożądane (n=3; 3%) w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah w badaniu klinicznym.

łącznie 72 z 75 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu leczniczego Kymriah, po włączeniu do badania i przed infuzją pojedynczej dawki produktu Kymriah otrzymało także chemioterapię limfodeplecyjną (kondycjonowanie chemioterapią limfodeplecyjną).

Skuteczność ustalano na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli całkowitego wskaźnika remisji (ang. *overall remission rate*, ORR) w ciągu 3 miesięcy po infuzji, określanego przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC), na podstawie czasu trwania remisji (ang. *duration of remission*, DOR) oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą (ang. *complete remission*, CR) lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *incomplete blood count recovery*, CRi) z minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) wynoszącą <0,01% w cytometrii przepływowej (MRD-ujemni). ORR obejmował CR oraz CRi.

ORR był spójny we wszystkich podgrupach. U siedmiu pacjentów, którzy osiągnęli CR/CRi po infuzji produktu leczniczego Kymriah wykonano następnie transplantację podczas remisji. Produkt leczniczy Kymriah był podawany w ośrodku zakwalifikowanym do leczenia produktem Kymriah podczas hospitalizacji lub w trybie ambulatoryjnym.

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL) oceniano za pomocą kwestionariuszy PedsQL (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*, Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia) i EQ-5D (kwestionariusz oceny jakości życia) wypełnianych przez pacjentów w wieku 8 lat i starszych (n=58). Wśród pacjentów z odpowiedzią (n=48) średnia (SD) zmiana w całkowitym wyniku PedsQL względem wartości początkowych wyniosła 13,5 (13,5) w miesiącu 3., 16,9 (17,6) w miesiącu 6. i 27,2 (21,7) w miesiącu 12., a średnia (SD) zmiana w wyniku EQ-5D VAS względem wartości początkowych wyniosła 16,5 (17,5) w miesiącu 3., 15,9 (20,1) w miesiącu 6. i 24,7 (18,6) w miesiącu 12. Wskazując na klinicznie znaczącą całkowitą poprawę w HRQoL po infuzji produktu leczniczego Kymriah.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto jednej fiolki a 38,5 wyniesie [REDACTED] natomiast terapii składającej się z 3 cykli produktem leczniczym Blincyto wynosi [REDACTED].

W zleceniu MZ założono, że czas trwania terapii to 3 cykle. Warto jednak zauważyć, że zgodnie z ChPL Blincyto: „Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*, CR/CRh), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blincyto w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.”

Zatem uwzględnienie 3 cykli leczenia wymaga założenia, że po 2 cyklach uzyskano całkowitą remisję, a następnie podano 1 cykl leczenia konsolidacyjnego.

Schemat dawkowania uwzględniono zgodnie z ChPL. Wielkość dawki (4,5 µg / dobę – wartość stała przez wszystkie cykle leczenia) uwzględniono na podstawie danych ze zlecenia MZ. Dodatkowo przedstawiono wyniki uwzględniające dawkę 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie dawkę 3 razy większą – 13,5 µg, co jest zgodne z zapisami ChPL Blincyto.

W poniższych szacunkach nie uwzględniono kosztów podania oraz hospitalizacji, uwzględniono jedynie koszty podanej substancji czynnej.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii produktem leczniczym Blincyto (blinatumomab) na 1 pacjenta wynosi przy stałym dawkowaniu (4,5 µg przez cały okres terapii) [REDACTED] bez waste ([REDACTED] z uwzględnieniem ewentualnych strat leku tzw. waste), natomiast uwzględniając zmienne dawkowanie (4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg) [REDACTED] bez waste ([REDACTED] z waste).

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

Z powodu braku danych epidemiologicznych oraz braku opinii ekspertów niemożliwe było oszacowanie wielkości populacji docelowej i skalkulowanie wpływu na budżet płatnika decyzji o objęciu finansowaniem ze środków publicznych ocenianego leku. .

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje klinicznych odnoszących się do omawianego wskazania:

- PTOK 2013 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
- NCCN 2018 – National Comprehensive Cancer Network;
- ASCO 2016 – American Society of Clinical Oncology;
- NCI 2018 – National Cancer Institute.

Jedynie wytyczne NCI 2018 odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej – wskazują na brak standardowej terapii w leczeniu nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej.

Wytyczne wskazują na możliwość stosowania blinatumomabu, inotuzumabu, immunoterapii CAR-T oraz chemioterapii skojarzonej czy radioterapii. W pozostałych przypadkach przedstawione zostały tylko schematy ogólnie dla pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną.

W najbardziej aktualnych wytycznych amerykańskich NCCN 2018 i NCI 2018 odniesiono się do stosowania blinatumomabu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, podkreślono, że znajduje on zastosowanie przede wszystkim w leczeniu odpornej lub nawrotowej postaci choroby. Jako alternatywne terapie dla blinatumomabu rekomendacje wyszczególniają przede wszystkim: inotuzumab i tisagenlecleucel (immunoterapia CAR-T). Wytyczne PTOK 2013 wskazują, iż nie powszechnie obowiązujących standardów leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej, jednak wytyczne te pochodzą z roku 2013, więc wymagają aktualizacji, szczególnie w obszarze nowych terapii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.03.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.660.2019.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (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 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 72/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) oraz raportu nr OT.422.25.2019 Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.