



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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**

Nr: OT.422.25.2019

Data ukończenia: 13.03.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (**Amgen Sp. z o.o.**).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (**Amgen Sp. z o.o.**).

Wykaz wybranych skrótów

ABM	aplastyczne zmiany w szpiku kostnym (ang. <i>aplastic bone marrow</i>)
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
bd	brak danych
BLI	blinatumomab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
CRh	remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (ang. <i>complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts</i>)
CRi	remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
pc.	powierzchnia ciała
PD	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i>)
Ph	chromosom Filadelfia, Philadelphia
Ph(-)	nieobecność chromosomu Philadelphia
Ph(+)	obecność chromosomu Philadelphia
PR	częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>)
R/R	oporna na leczenie/nawrotowa (ang. <i>relapse/refractory</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RFS	czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ang. <i>relapse free survival</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	14
6. Efektywność kliniczna	14
6.1. Opis metodyki	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	14
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej.....	14
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej	15
6.4. Wyniki.....	16
6.4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii	16
6.4.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	23
6.4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	25
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	28
8. Konkurencyjność cenowa	29
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	32
11. Opinie ekspertów.....	34
12. Piśmiennictwo	35
13. Załączniki.....	36
13.1 Strategie wyszukiwania	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (04.03.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.660.2019.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiolka á 38,5 µg
- Wnioskowane wskazanie:

wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt 1 fiolki – ██████████ PLN netto;

Koszt 3-miesięcznej terapii (3 cykle terapii) – ██████████ PLN netto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Blincyto (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 terapii lekowych (RDTL).

Problem zdrowotny

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.

Efektywność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające predefiniowane kryteria PICO (Hathaway 2018, Franca 2017, Zwart 2016), dodatkowo w ramach niniejszego opracowania przedstawiono informacje z przeglądu Pierro 2017. Do przeglądu włączono również 1 badanie pierwotne – badanie rejestracyjne NCT01471782 (von Stackelberg 2016, Gore 2018). W ramach dodatkowych informacji przedstawiono również badanie przedstawiające skuteczność praktyczną ocenianej technologii (Anne Flore 2016), pomimo dostępności tylko w postaci abstraktu.

Można podsumować, że jedynym źródłem informacji o efektywności klinicznej blinatumomabu jest badanie rejestracyjne – jednoramienne, wieloośrodkowe badanie I/II fazy - NCT01471782. Dodatkowe informacje może dostarczyć badanie Anne Flore 2016, w którym raportowano skuteczność praktyczną blinatumomabu na podstawie doświadczeń z 17 pacjentami we Francji, jednak badanie to dostępne jest jedynie w formie abstraktu.

W badaniu I/II fazy (NCT01471782) blinatumomab zastosowano u dzieci z oporną/nawrotową ALL z komórek B. W badaniu I fazy wzięło udział 49 dzieci w wieku 2-17 lat. Maksymalna tolerowana dawka blinatumomabu wynosiła 15 µg/m²/doba, a najlepsze podejście to 5 µg/m²/doba w pierwszym tygodniu, zwiększone do 15 µg/m²/doba do końca okresu leczenia. 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, miało odpowiedź całkowitą (CR). Spośród dzieci z CR 52% miało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) po pierwszym cyklu. Po leczeniu blinatumomabem 13 z 44 pacjentów mogło być poddanych hematopoetycznemu przeszczepowi komórek macierzystych (HSCT).

Mediana OS dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku (n=70) wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 4,0; 11,8). Mediana OS dla pacjentów, którzy przeszli zabieg allo-HSCT przed terapią blinatumomabem jest wyższa niż dla pacjentów bez allo-HSCT przed terapią blinatumomabem – 10,6 miesiąca (95% CI: 4,2; 17,3) vs 4,3 miesiąca (95% CI: 2,9; 10,4). 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).

Czternastu (20%) pacjentów żyło w momencie ostatecznej, 24-miesięcznej oceny skuteczności, dodatkowo 8 (11,4%) żyło w momencie wycofania lub utraty follow-up. Zatem 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 w wyniku komplikacji po przeszczepieniu, 15 osiągnęło CR po blinatumomabie, ale miało nawrót choroby, a pozostałych 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 RFS u pacjentów, którzy uzyskali CR (n=27) wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,3; 7,6). Mediana RFS w przypadku pacjentów z odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) (n=14) była znacznie wyższa niż u pacjentów bez odpowiedzi MRD (n=12) – 7,3 miesiąca (95% CI 2,7; 16,4) vs 1,9 (95% CI 0,8; 6,0).

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). Najczęściej raportowane AE ogółem były również porównywalne z poprzednimi badaniami (dla pacjentów dorosłych). Sześć procent pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu skutków ubocznych.

Wnioski z badania Anne Flore 2016, dotyczącego skuteczności praktycznej, są natępujące: chociaż populacja objęta badaniem jest mała, to 1) blinatumomab jest skutecznym pomostem do HSCT u pacjentów z utrzymującym się wysokim MRD po intensywnej chemioterapii. 2) Stwierdzono 40% wskaźnik odpowiedzi w zakresie MRD u pacjentów z nawrotową/oporną ALL, ale z fatalnym wynikiem końcowym. 3) Toksyczność jest możliwa do opanowania przy niskim wskaźniku zdarzeń neurologicznych (brak w tym badaniu).

Wpływ na wydatki NFZ

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) ██████████ PLN bez waste (██████████ PLN z waste), natomiast uwzględniając zmienne dawkowanie (4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg) ██████████ PLN bez waste (██████████ PLN z waste).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 1 marca 2019 r., znak: PLD.46434.660.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 04.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz., 1938 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Blincyto (blinatumomab)**, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiołka á 38,5 µg

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 terapii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ brak jest szczegółowych danych dotyczących pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia, poza informacją, że jest to pacjent z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną o fenotypie pro-B, stan po nieskutecznym leczeniu indukcyjnym. W zleceniu zawarto również informację o bardzo młodym wieku pacjentów, wynoszącym 6-13 miesięcy.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie zarejestrowany (decyzja z dnia 23.08.2018 r., numer EMEA/H/C/3731/II/18) do stosowania u dzieci i młodzieży od 1. roku życia: „Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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 allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Niniejsze opracowanie 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) uwzględnione będą dane dla pacjentów z brakiem skuteczności lub wznową po wcześniejszym leczeniu, bez względu na zastosowane leczenie.

Oceniany produkt leczniczy **nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu.**

Produkt leczniczy Blincyto był przedmiotem oceny Agencji jednak w szerszym/odmiennym, niż wnioskowane, wskazaniu – nawrotowa lub oporna na leczenia ostra białaczka limfoblastyczna (w ramach RDTL – bez względu na wiek) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”. Poniżej przedstawiono odpowiednie opinie i stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.

Opinia Rady Przejrzystości nr 379/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku: „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0). Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.”

Opinia nr 7/2017 z dnia 29 listopada 2017r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: „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) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Jednocześnie opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.”

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku: „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiołka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiołka roztworu stabilizującego, kod EAN 5909991256371, w ramach

programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku wydawanego bezpłatnie, pod warunkiem takiego instrumentu dzielenia ryzyka, w którym refundowany będzie jedynie koszt terapii u pacjentów osiągających całkowitą remisję. Rada widzi zasadność ograniczenia decyzji refundacyjnej do 1 roku i ponownej oceny technologii po tym okresie.”

Rekomendacja nr72/2016 z dnia 29 listopada 2016r.: „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem utworzenia i prowadzenia rejestru oraz zaproponowania mechanizmu podziału ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.”

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

Źródło: Szczeklik 2014, PTOK 2013, NCI 2015

Klasyfikacja

Wg klasyfikacji WHO z 2008 roku, opartej na ontogenezie i cechach biologicznych komórek, wyróżnia się:

- Ostre białaczki limfoblastyczne nieokreślone;
- Ostre białaczki limfoblastyczne z linii B
 - ✓ ostre białaczki limfoblastyczne, bliżej nieokreślone;
 - ✓ ostre białaczki limfoblastyczne z powtarzalnymi zmianami genetycznymi:
 - ostre białaczki limfoblastyczne z t(9; 22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1;
 - ostre białaczki limfoblastyczne z t(v;11q23); z rearanżacjami MLL;
 - ostre białaczki limfoblastyczne z t(12;21)(p13;q22) TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1);
 - ostre białaczki limfoblastyczne z hiperdiploidią;
 - ostre białaczki limfoblastyczne z hipodiploidią;
 - ostre białaczki limfoblastyczne z T(5;14)(q31;q32) IL3-IGH;
 - ostre białaczki limfoblastyczne z t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;
- Ostre białaczki limfoblastyczne z linii T.

Białaczki limfoblastyczne B komórkowe wśród ostrych białaczek limfoblastycznych stanowią do 75%.

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. Wg klasyfikacji WHO 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.

Źródło: Szczeklik 2014, Vardiman 2009, Krawczyk-Kuliś 2011

Epidemiologia

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 białaczek. 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 ok. 75% wszystkich ALL.

Nie ma danych dotyczących epidemiologii ostrych białaczek w Polsce, w związku z tym również dokładna liczba zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce nie jest znana. Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów są niepełne i uwzględniają podział na białaczki ostre i przewlekłe.

Postacie choroby wywodzące się z komórek prekursorowych linii B występują z podobną częstotliwością u obu płci.

Źródło: Szczeklik 2014, PTOK 2013, Seferyńska 2014

Leczenie

Protokoły postępowania w ostrych białaczkach limfoblastycznych obejmują 4 etapy leczenia:

- przedleczenie;
- indukcję remisji;
- konsolidację remisji;
- leczenie poremisyjne - podtrzymywanie lub transplantacja komórek krwiotwórczych.

Pomimo, iż zasadnicze etapy leczenia są podobne, protokoły leczenia ALL u dorosłych są zróżnicowane w zależności od grupy badawczej, a także od wieku i stanu pacjenta. Najczęściej granicą wyznaczającą zastosowanie różnych protokołów leczenia jest 55 r.ż. (czasem 60 r.ż.), ze względu na możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Uważa się, iż w leczeniu młodych dorosłych (w wieku 21-25 lat) najlepsze rezultaty przynosi stosowanie intensywnej chemioterapii prowadzonej na wzór protokołów pediatrycznych.

Źródło: Krawczyk-Kuliś 2010, Krawczyk-Kuliś 2011

Rokowanie

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.

Rokowanie u dorosłych pacjentów z nawrotem choroby jest złe, ponadto pogarsza się wraz z wiekiem oraz szybkością uzyskania remisji. Pacjenci przed 30 rokiem życia z pierwszą remisją choroby trwającą ponad 2 lata mają większą szansę długotrwałego przeżycia niż osoby starsze, a także niż pacjenci, u których wczesny nawrót choroby nie może być leczony za pomocą obecnie dostępnych terapii. Ponadto, leczenie nawrotów choroby rzadko rokuje długoterminowe przeżycie.

Źródło: Szczeklik 2014, Oriol 2010, NCI 2015

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	BLINCYTO 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwórow do przygotowania roztworu do infuzji.																								
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XC19																								
Substancja czynna	blinatumomab																								
Zarejestrowane wskazania	<p>Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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.</p> <p>Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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%.</p> <p>Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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.</p>																								
Oceniane wskazanie	wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0)																								
Dawkowanie (dzieci i młodzież)	<p>Na podstawie zlecenia MZ: 4,5 µg / dobę.</p> <p>Zgodnie z ChPL</p> <p><i>Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia:</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Masa ciała pacjenta</th> <th colspan="2">Cykl 1.</th> <th rowspan="2">Dni 29-42</th> <th colspan="2">Kolejne cykle</th> </tr> <tr> <th>Dni 1-7</th> <th>Dni 8-28</th> <th>Dni 1-28</th> <th>Dni 29-42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Większa lub równa 45 kg (stała dawka)</td> <td>9 µg / dobę w ciągłej infuzji</td> <td>28 µg / dobę w ciągłej infuzji</td> <td rowspan="2">14 dniowa przerwa w leczeniu</td> <td>28 µg / dobę w ciągłej infuzji</td> <td rowspan="2">14 dniowa przerwa w leczeniu</td> </tr> <tr> <td>Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)</td> <td>5 µg / m² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg / dobę)</td> <td>15 m krogramów/ m² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg / dobę)</td> <td>15 µg / m² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Dzieci i młodzież:</i></p> <p>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.</p>					Masa ciała pacjenta	Cykl 1.		Dni 29-42	Kolejne cykle		Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 1-28	Dni 29-42	Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg / m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg / dobę)	15 m krogramów/ m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg / dobę)	15 µg / m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)
Masa ciała pacjenta	Cykl 1.		Dni 29-42	Kolejne cykle																					
	Dni 1-7	Dni 8-28		Dni 1-28	Dni 29-42																				
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu																				
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg / m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg / dobę)	15 m krogramów/ m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg / dobę)		15 µg / m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)																					
Droga podania	Infuzja dożylna																								
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle																								
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między																								

	<p>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 cytotoxicytnych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.</p>
--	---

Źródło: ChPL Blincyto; zlecenie MZ

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2015 r. Stosowanie u dzieci i młodzieży od 1. r. ż. – decyzja z dnia 23.08.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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.</p> <p>Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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%.</p> <p>Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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 allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
Status leku sierocego	TAK
Oznaczenie symbolem odwróconego czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Blincyto

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii.

6. Efektywność kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Blincyto (blinatumomab), w ocenianym wskazaniu - wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowu lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0), dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dniach 06.03.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1 Strategie wyszukiwania.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką limfoblastyczną	Inna niż wymieniono	-
Interwencja	Blinatumomab	Inna niż wymieniono	-
Komparatory	Dowolny	-	-
Punkty końcowe	Kliniczne punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	-
Typ badań	Badania kliniczne, przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy	Opisy i serie przypadków	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, publikacje pełnotekstowe	Abstrakty konferencyjne	-

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Uwzględnione w analizie badanie - NCT01471782 (MT103-205, 2010-024264-18 - numer EudraCT) to jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone w celu oceny dawkowania i zbadania skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie, ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania NCT01471782.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NCT01471782 (von Stacke berg 2016, Gore 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Research	Jednoramienne, wielośrodkowe badanie I/II fazy hipoteza: nd <u>Interwencja:</u>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna (drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, nawrót w szpiku kostnym w dowolnym momencie	<u>Pierwszorzędowy:</u> - liczba pacjentów z toksycznością limitującą dawkę (maksymalna tolerowana dawka – faza I;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
(Munich) GmbH	<p>Blinatumomab, 5-30 µg/m²/doba, maksymalnie 5 cykli terapii</p> <p><u>Komparator:</u> nd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mediana dla fazy I: 23,5 miesiąca; - mediana dla fazy II: 11,5 miesiąca 	<p>po allogenicznym HSCT albo oporność na inne leczenie),</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: poniżej 18 r. ż. - >25% komórek blastycznych w szpiku kostnym; - odpowiednie funkcje nerek i wątroby <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywna ostra lub rozległa przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD); - dowody na obecne zajęcie OUN lub jąder przez ALL; - historia chorób autoimmunologicznych z potencjalnym zajęciem OUN lub obecna choroba autoimmunologiczna; - jakkolwiek HSCT w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem blinatumomabem; - chemioterapia raka w ciągu 2 tygodni przed leczeniem blinatumomabem (z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i (lub) leczenia podtrzymującego w niskiej dawce, takiego jak a kaloidy Vinca, merkaptopuryna, metotreksat, glikokortykosteroidy) - toksyczność związana z chemioterapią, która nie ustępowała do poziomu 2. lub niższego; - radioterapia w ciągu 2 tygodni przed leczeniem blinatumomabem; - immunoterapia (na przykład rytuksymab, alemtuzumab) w ciągu 6 tygodni przed leczeniem blinatumomabem; - wcześniejsze leczenie blinatumomabem; - aktywna ciężka infekcja, potwierdzone zakażenie HIV lub przewlekłe zakażenie HBV (HbsAg-dodatnie) lub HCV. <p><u>Liczba pacjentów</u> 93 (70 pacjentów uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią po 2 pierwszych cyklach (12 tygodni) – faza II. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane; - czas trwania odpowiedzi; - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od nawrotu (RFS); <p>- liczba pacjentów, którzy rozwinęli przeciwciała anti-blinatumomab.</p>

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, zatem nie była możliwa ocena włączonych badań przy wykorzystaniu metodyki zgodnej z Cochrane Handbook.

Uwzględnione w analizie badanie - NCT01471782 (MT103-205, 2010-024264-18 - numer EudraCT) to jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone w celu oceny dawkowania i zbadania skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B.

6.4. Wyniki

6.4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii

W niniejszym rozdziale przedstawione zostaną dane uzyskane w ramach wykonanego przez Agencję przeglądu systematycznego oraz, jako że oceniane wskazanie jest tożsame wskazaniu rejestracyjnemu ocenianego produktu leczniczego, dane odnośnie efektywności klinicznej z ChPL Blincyto.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające predefiniowane kryteria PICO (Hathaway 2018, Franca 2017, Zwart 2016), dodatkowo w ramach niniejszego opracowania przedstawiono informacje z przeglądu Pierro 2017. Do przeglądu włączono również 1 badanie pierwotne – badanie rejestracyjne NCT01471782 (von Stackelberg 2016, Gore 2018). W ramach dodatkowych informacji przedstawiono również badanie przedstawiające skuteczność praktyczną ocenianej technologii (Anne Flore 2016), pomimo dostępności tylko w postaci abstraktu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności produktu Blincyto na podstawie ChPL Blincyto (blinatumomab).

Produkt leczniczy Blincyto jest wskazany w leczeniu:

- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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.
- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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%.
- Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany 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 allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Szczególne populacje pacjentów: Dzieci i młodzież

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 kliniczna w ocenianym wskazaniu na podstawie ChPL Blincyto:

„Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność BLINCYTO 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. W części badania służącej ustaleniu dawki oceniano dawki do 30 mikrogramów/m² pc./dobę. W części farmakokinetycznej badania i częściach dotyczących skuteczności zalecana dawka wynosiła 5 mikrogramów/m² pc./dobę w dniach od 1. do 7. oraz 15 mikrogramów/m² pc./dobę w dniach od 8. do 28. w cyklu 1. i 15 mikrogramów/m² pc./dobę w dniach od 1. do 28. w kolejnych cyklach. W przypadkach wystąpienia działań niepożądanych możliwe było korygowanie dawki. Pacjenci odpowiadający na leczenie produktem BLINCYTO, u których później stwierdzono nawrót choroby, mieli możliwość ponownego leczenia produktem BLINCYTO.

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 (≥ 50% białaczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym) w początkowym etapie badania, przy medianie poziomu komórek blastycznych w szpiku wynoszącej 75,5%.

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 µg/m²/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). Działania niepożądane odnotowane u niemowląt były podobne do tych stwierdzanych w całej grupie pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzieży). Wyniki dotyczące skuteczności: patrz Tabela 6.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B

	n = 70
CR^a/CRh^{*b}, n (%) [95% CI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh[*], n (%) [95% CI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Pełna odpowiedź na poziomie MRD przy CR /CRh^{*c}, n1/n2^d (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2^d (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh[*], n1/n2^d (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS)^e przy CR /CRh[*] [95% CI]	6,8 miesiąca [2,2 do 12,0 miesięcy]
Całkowity czas przeżycia [95% CI]	7,5 miesiąca [4,0 do 11,8 miesięcy]
Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT^f n/n (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^a. CR zdefiniowano jako stadium M1 szpiku kostnego (obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym), brak krążących komórek blastycznych lub postaci pozaszpikowej choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 100 000/mikrolitr i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 1000/mikrolitr] i brak nawrotu w ciągu 28 dni; ^b. CRh* zdefiniowano jako stadium M1 szpiku kostnego (obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym), brak krążących komórek blastycznych lub postaci pozaszpikowej choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 50 000/mikrolitr i ANC > 500/mikrolitr] i brak nawrotu w ciągu 28 dni; ^c. Pełna odpowiedź MRD Brak wykrywalnych oznak komórek białaczkowych w badaniu PCR i cytometrii przepływowej; ^d. n1: liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź MRD i odpowiadający status remisji; n2: liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiadający status remisji. Jednego pacjenta z odpowiedzią CR/CRh*, lecz bez danych dotyczących statusu MRD, uznano za pacjenta bez odpowiedzi MDR; ^e. Nawrót choroby zdefiniowano jako nawrót hematologiczny (większa niż 25% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym po CR) lub nawrót pozaszpikowy; ^f. Uwzględniono wyłącznie pacjentów z HSCT w remisji CR/CRh* (bez leków przeciwbiałaczkowych podanych przed HSCT)."

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu u dzieci i młodzieży na podstawie ChPL przedstawiono w rozdziale 6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono dane uzyskane na podstawie przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego.

Badania pierwotne:

Badanie rejestracyjne - NCT01471782

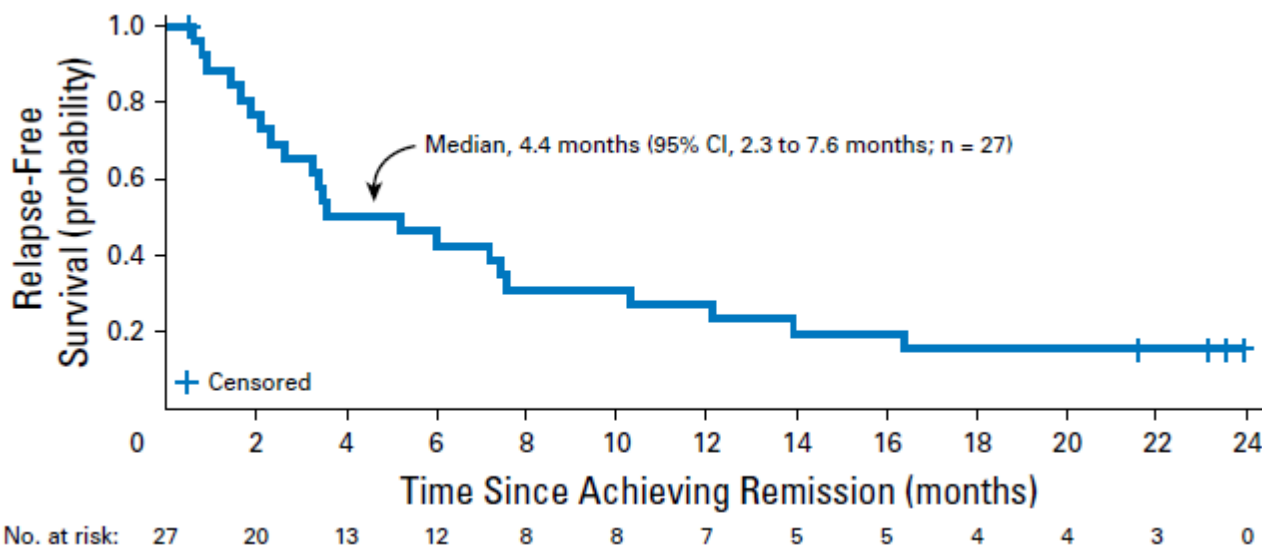
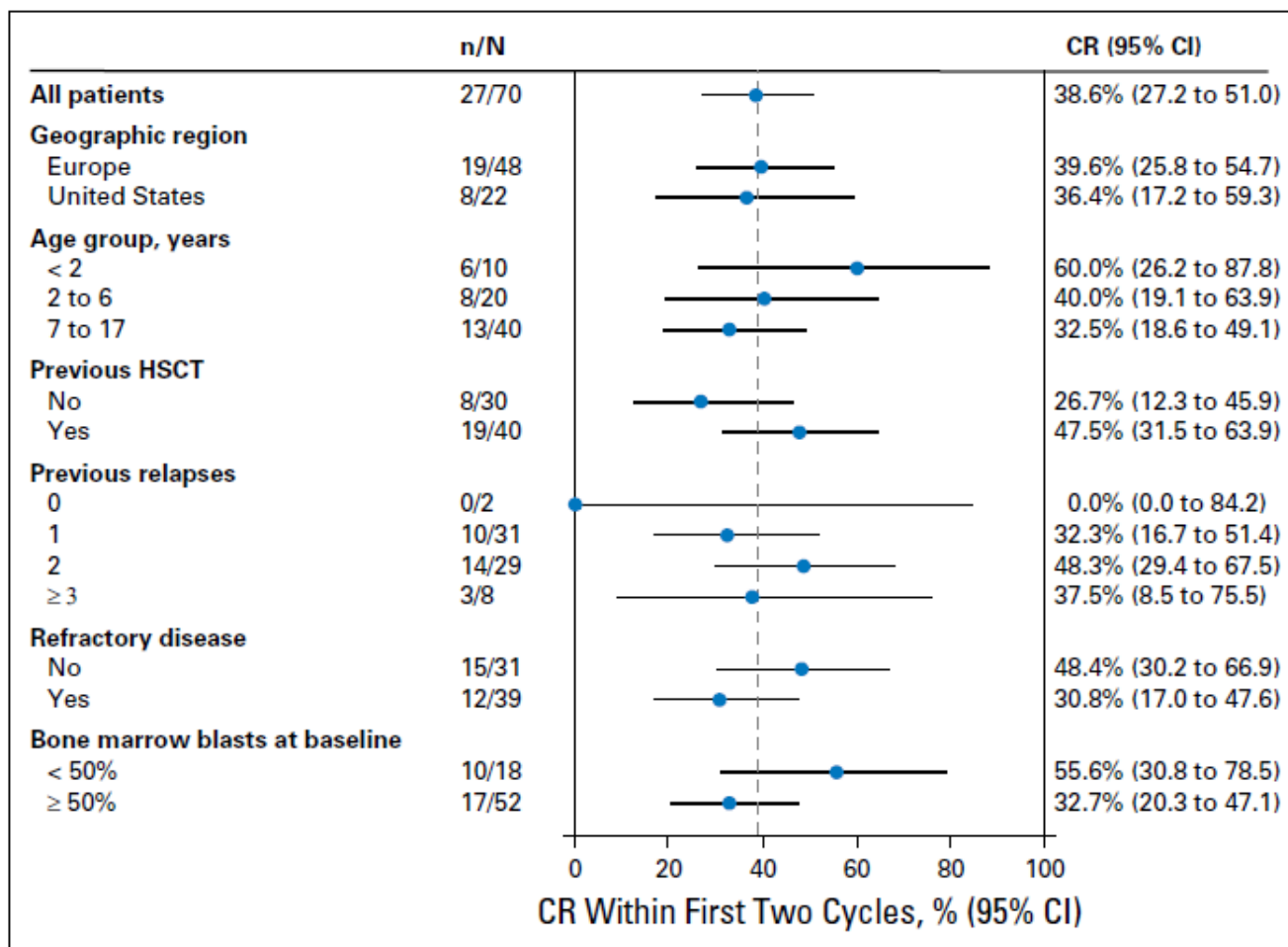
von Stackelberg 2016

Badanie uwzględnione w przeglądzie systematycznym Hathaway 2018 i Franca 2017 (wyniki nie zostały opublikowane do czasu ukończenia tej pracy). Poniżej przedstawione zostaną skrótowe informacje dotyczące tego badania.

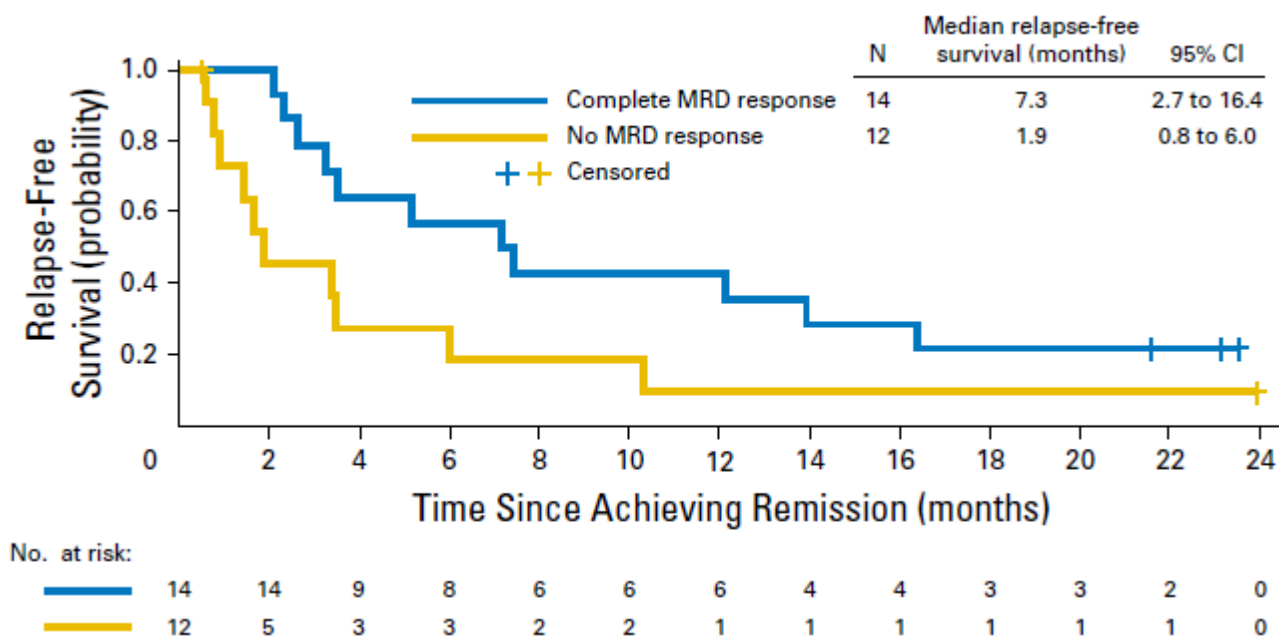
Badanie NCT01471782 to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy I/II dla blinatumomabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (szczegółowa charakterystyka znajduje się w rozdziale 6.2.1 „Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej”).

Wyniki badania przedstawiono ogólnie w przeglądzie systematycznym Hathaway 2018, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią po 2 pierwszych cyklach - 12 tygodni) w podziale na podgrupy oraz krzywe K-M dla RFS i OS.

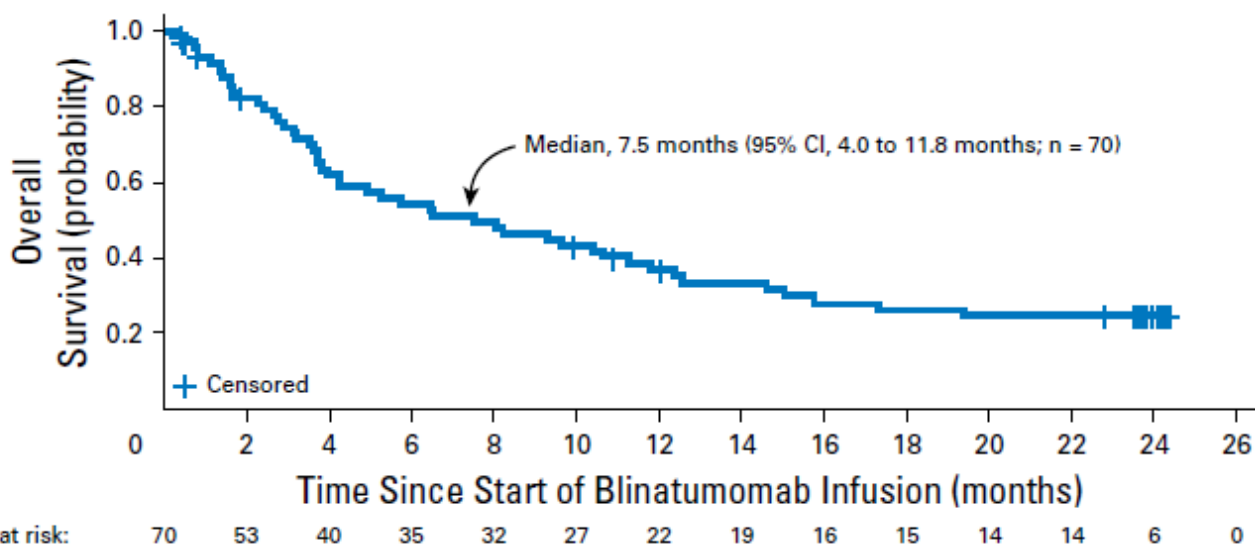
Tabela 6. Odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) po 2 cyklach terapii (12 tygodni) dla poszczególnych podgrup



Rysunek 1. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) dla 27 pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR)



Rysunek 2. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) w zależności od uzyskania odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD)



Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku, 2-letni okres obserwacji.

Mediana RFS u pacjentów, którzy uzyskali CR (n=27) wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,3; 7,6). Mediana RFS w przypadku pacjentów z odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) (n=14) była znacznie wyższa niż u pacjentów bez odpowiedzi MRD (n=12) – 7,3 miesiąca (95% CI 2,7; 16,4) vs 1,9 (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).

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu u pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (%) Łączna liczba pacjentów N=70
ZN ogółem	70 (100%)
ZN w stopniu ≥ 3 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, ogółem	61 (87%)

Anemia	25 (36%)
Trombocytopenia	15 (21%)
Gorączka neutropeniczna	12 (17%)
Hipokalemia	12 (17%)
Neutropenia	12 (17%)
Wzrost ALT	11 (16%)
Zmniejszenie liczby płytek	10 (14%)
Gorączka	10 (14%)
Zmniejszeni liczby neutrofilów	9 (13%)
Wzrost AST	8 (11%)
Leukopenia	7 (10%)
Zmniejszeni liczby białych krwinek	7 (10%)
Syndrom uwalniania cytokin	4 (6%)
Nadciśnienie	4 (6%)
Śmiertelne ZN ogółem*	6 (7%)
Niewydolność wielonarządowa**	2 (3%)
SEPSA	1 (1%)
Zakażenia grzybicze	1 (1%)
Niewydolność oddechowa**	1 (1%)
Trombocytopenia	1 (1%)

* - nie uwzględnia 2 zgonów z powodu progresji ALL; ** - pacjenci zmarli po allo-HSCT, po remisji w wyniku zastosowaniu blinatumomabu (jeden pacjent z niewydolnością wielonarządową).

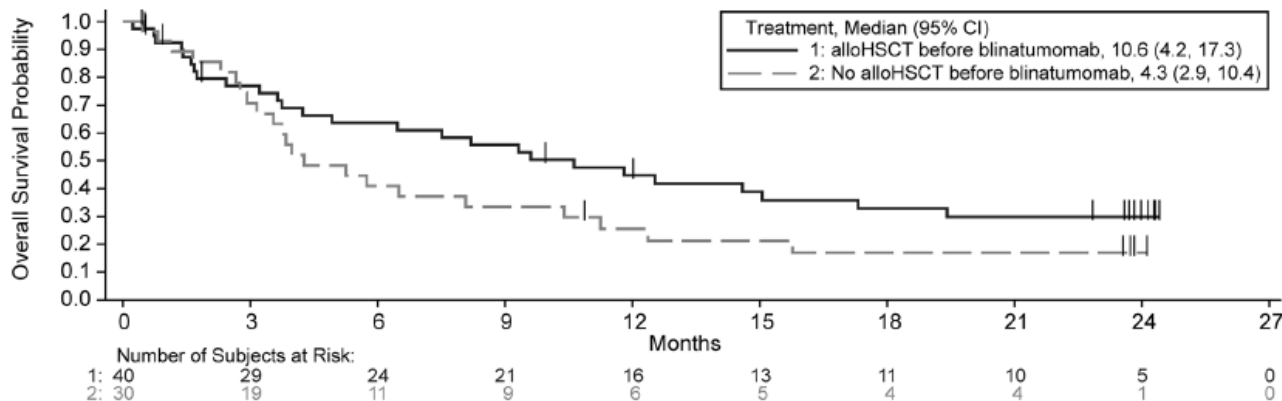
Gore 2018

W publikacji przedstawiono ostateczne wyniki dotyczące remisji oraz przeżycia okresu 24 miesięcy po terapii blinatumomabem. Publikacja, w formie tabelarycznej, przedstawia szczegółowe losy wszystkich 70 pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku.

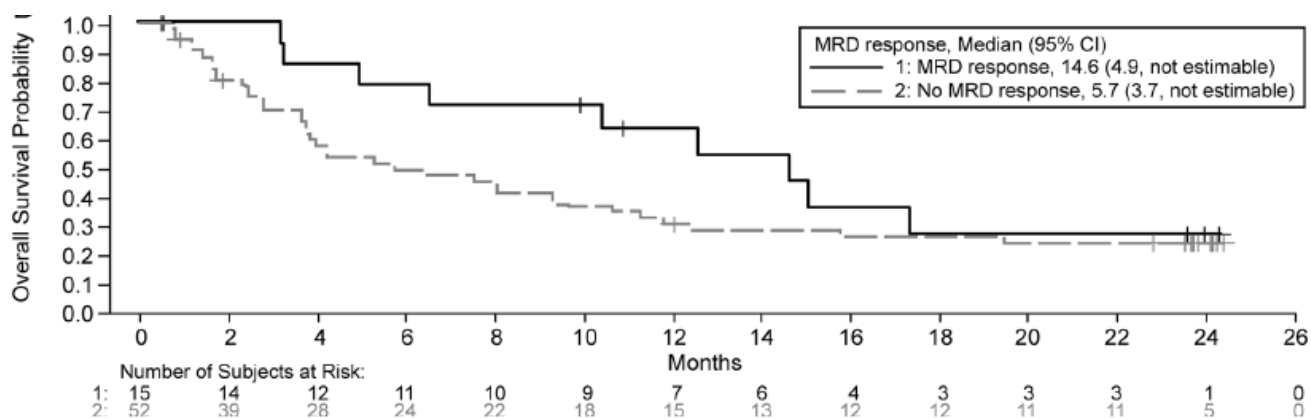
Czternastu (20%) pacjentów żyło w momencie ostatecznej, 24-miesięcznej oceny skuteczności, dodatkowo 8 (11,4%) żyło w momencie wycofania lub utraty follow-up. Zatem 22 (31,4%) pacjentów żyło w momencie ich ostatniej wizyty kontrolnej. Spośród 48 (68,6%) zmarłych w czasie trwania badania pacjentów, 3. było w ciągłej całkowitej odpowiedzi (CR), wszyscy w wyniku komplikacji po przeszczepieniu, 15 osiągnęło CR po blinatumomabie, ale miało nawrót choroby, a pozostałych 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.

Poniżej przedstawiono krzywe K-M dla OS w zależności od allo-HSCT przed terapia blinatumomabem oraz uzyskanej odpowiedzi MRD.



Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku, w zależności od allo-HSCT przed terapia blinatumomabem



Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku, w zależności od odpowiedzi MRD

Mediana OS dla pacjentów, którzy przeszli zabieg allo-HSCT przed terapią blinatumomabem jest wyższa niż dla pacjentów bez allo-HSCT przed terapią blinatumomabem – 10,6 miesiąca (95% CI: 4,2; 17,3) vs 4,3 miesiąca (95% CI: 2,9; 10,4). 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).

Opracowania wtórne:

Hathaway 2018 – przegląd systematyczny

Cel: Podsumowanie bieżących i przyszłych danych dotyczących blinatumomabu w leczeniu dorosłych i dzieci z oporną/nawracającą ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) komórek B.

Metodyka: W ramach systematycznego przeglądu literatury przeprowadzono wyszukiwanie w bazie PubMed z zastosowaniem następujących kwerend: „blinatumomab”, „Acute lymphoblastic leukemia” i „minimal residual disease”. Głównym kryterium włączenia były badania kliniczne z zastosowaniem blinatumomabu w leczeniu ALL z komórek B zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych. Wszystkie istotne artykuły zostały uwzględnione w przeglądzie, nie wykluczono żadnych artykułów ze względu na okres publikacji. W celu zidentyfikowania badań klinicznych w toku przeszukano stronę <https://clinicaltrials.gov> z wykorzystaniem hasła "blinatumomab".

Wyniki i wnioski: 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. Maksymalna tolerowana dawka blinatumomabu wynosiła 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{doba}$, a najlepsze podejście to 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{doba}$ w pierwszym tygodniu, zwiększone do 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{doba}$ do końca okresu leczenia. 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, miało odpowiedź całkowitą (CR). Spośród dzieci z CR 52% miało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) po pierwszym cyklu. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu (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).

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 ogółem były również porównywalne z poprzednimi badaniami (dla pacjentów dorosłych). Sześć procent pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu skutków ubocznych.

Dane te wskazują na potencjalną skuteczność blinatumomabu w pediatrycznej populacji z ALL komórek B.

Franca 2017 – przegląd systematyczny

Cel: celem badania było podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej epratuzumabu i blinatumomabu w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej.

Metodyka: przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie recenzowanej literatury naukowej i badań klinicznych w publicznych bazach danych. Zarówno badania kliniczne, jak i przedkliniczne zostały uwzględnione w celu podsumowania ostatnich danych dotyczących epratuzumabu i blinatumomabu terapii ratunkowej ALL.

Wyniki: Uwzględniono 6 artykułów i 25 badań klinicznych. Chociaż nie wszyscy pacjenci reagowali prawidłowo na oceniane leki, ich stosowanie w nawrotowych i opornych na leczenie pediatrycznych ALL wydaje się obiecujące.

Wnioski: Niedawno rozpoczęły się badania III fazy, a w kolejnych latach spodziewane są bardziej spójne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa epratuzumabu i blinatumomabu w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami. Blinatumomab przyniósł obiecujące wyniki w przypadkach wysokiego ryzyka, takich jak starsi dorośli pacjenci, ale niezbędne są badania rozstrzygające dotyczące pediatrycznego ALL. Epratuzumab wydaje się być bezpieczny w schemacie dawkowania zaproponowanym dla ALL, ale jego skuteczność w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią nadal budzi wątpliwości. Zmienność osobnicza między poszczególnymi pacjentami w kontekście tych leków nie została dogłębnie zbadana, w szczególności w przypadku blinatumomabu.

Zwart 2016 – przegląd systematyczny

Cel: Ocena skuteczności terapii przeciwciałami chłoniaków wieku dziecięcego pod kątem przeżycia, odpowiedzi na leczenie i wskaźników nawrotów w porównaniu z terapią nieobejmującą leczenia przeciwciałami.

Metodyka: Przeszukano następujące bazy danych: Cochrane Central Register for Controlled Trials, Medline, Embase oraz listy referencyjne odpowiednich artykułów. Ponadto przeszukano abstrakty konferencyjne SIOP (International Society of Paediatric Oncology), ASCO (American Society of Clinical Oncology) i ASH (American Society of Hematology) pod kątem badań od 2009 do 2013 roku oraz portal WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) i ClinicalTrials.gov w celu odnalezienia trwających badań. Kryterium selekcji stanowiły kontrolowane randomizowane badania kliniczne i kontrolowane badania kliniczne porównujące konwencjonalną terapię z terapią przeciwciałami w populacji pediatrycznej. Data ostatniego wyszukiwania to 8 października 2014 r. Uwzględniano jedynie badania porównujące stosowanie terapii przeciwciałami do standardowej terapii w identycznych grupach dzieci. Autorzy mieli zamiar włączyć do przeglądu badania (bez względu na dawkę, intensywność, częstotliwość i czas trwania) dotyczące takich substancji jak m.in.: rytuksymab, blinatumomab, ibrytumomab czy wizylizumab.

Wyniki: Do przeglądu nie włączono żadnych badań. Autorzy przeanalizowali 27 publikacji badających bezpieczeństwo i tolerancję dwóch terapii przeciwciałami, rytuksymab i brentuksymab vedotin u dzieci z różnymi typami chłoniaka. Jednak należy zaznaczyć, iż te badania nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu. Badania te wykazały, że terapia przeciwciałami jest bezpieczna w stosowaniu i dobrze tolerowana w populacji pediatrycznej. Ponadto wydaje się, że istnieje pozytywny wpływ na wskaźniki przeżycia. W celu dalszej oceny należy przeprowadzić randomizowane kontrolne badania.

Wnioski: Aktualnie nie można wyciągać wniosków opartych na dowodach praktyki klinicznej. Badania I i II fazy wykazują pozytywne efekty stosowania terapii przeciwciałami w chłoniakach u dzieci. Niezbędne są dalsze badania w celu oceny i wdrożenia terapii przeciwciałami w chłoniakach wśród populacji pediatrycznej.

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono również wyniki przeglądu niesystematycznego Pierro 2017.

Pierro 2017

Cel: Przegląd dotyczący biologii nawrotowej ALL z naciskiem na czynniki sterujące nawrotem i potencjalne cele dla terapii, jak również na obiecujące podejścia immunoterapeutyczne.

Metodyka: Przeprowadzono wyszukiwanie literatury w bazie PubMed i ostatnich abstraktów konferencyjnych za pomocą następujących słów kluczowych: „Acute lymphoblastic leukemia”; „relapse”; „clonal evolution”; „targeted therapy”; „immunotherapy”; „chimeric antigen receptor T-cells”; „bispecific T-cell engagers”; „monoclonal antibodies”. W ramach przeglądu skupiono się na biologii i ewolucji klonalnej nawrotów choroby oraz położono nacisk na nowe potencjalne cele terapii. Następnie podsumowano wyniki wczesnych badań trzech najważniejszych leków w ramach immunoterapii będących obecnie przedmiotem badań.

Wyniki: 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**). Lek podawano zgodnie z zalecaną dawką. 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. Badania te wskazują, że blinatumomab jest skutecznym w indukowaniu remisji molekularnej u dzieci, nawet w okresie po przeszczepie.

Skuteczność praktyczna

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki publikacji dotyczącej skuteczności praktycznej (Anne Flore 2016), pomimo dostępności tylko w postaci abstraktu.

Anne Flore 2016 – abstrakt

Retrospektywne badanie mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności blinatumomabu u 17 pacjentów pediatrycznych z ALL z komórek B leczonych w 4 francuskich ośrodkach hematologicznych w okresie od kwietnia 2013 r. do grudnia 2015 r. w ramach ratunkowego dostępu do terapii. Tych 17. pacjentów reprezentuje całą populację francuskich dzieci leczonych blinatumomabem poza badaniem klinicznym, ale w ramach tymczasowego zezwolenia na stosowanie (ATU) wydanego przez francuską agencję regulacyjną (ANSM) w tym okresie. Mediana wieku wynosiła 6,6 lat (zakres: 8 miesięcy - 16,6 lat).

Wyniki:

1) 7 pacjentów (41%) otrzymało blinatumomab w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc./dobę przez 28 dni/cykl po pierwszej lub drugiej pełnej remisji ze względu na utrzymującą się minimalną chorobę resztkową (MRD). Sześciu z tych 7 pacjentów miało remisję molekularną (MRD $<10^{-4}$) 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.

2) Dziesięciu chorych (59%) z nawrotową/oporną ALL otrzymało blinatumomab w dawce 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc./dobę przez 28 dni podczas pierwszego cyklu, następnie w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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 (MRD) 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.

3) 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.

4) Bezpieczeństwo: 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.

Wnioski:

Chociaż populacja objęta badaniem jest mała, to 1) blinatumomab jest skutecznym pomostem do HSCT u pacjentów z utrzymującym się wysokim MRD po intensywnej chemioterapii. 2) Stwierdzono 40% wskaźnik odpowiedzi w zakresie MRD u pacjentów z nawrotową/oporną ALL, ale z fatalnym wynikiem końcowym. 3) Toksyczność jest możliwa do opanowania przy niskim wskaźniku zdarzeń neurologicznych (brak w tym badaniu).

6.4.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Blincyto na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące populacji pediatrycznej.

„Produkt BLINCYTO oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B w badaniu fazy I/II dotyczącym zwiększania/oceny dawki, w którym 70 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 17 lat leczono z zastosowaniem zalecanej dawki i sposobu dawkowania.

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.”

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące komunikatów bezpieczeństwa opublikowanych na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA

URPL i EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dot. terapii niwolumabem na stronie URPL oraz EMA

FDA

Na stronie FDA 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 benzylowy jako konserwant.
- Blincyto został niedawno zarejestrowany z dodatkową opcją przygotowywania 7-dniowego worka do infuzji zawierającego alkohol benzylowy 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.

6.4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel).

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności produktu Kymriah na podstawie ChPL

Kymriah (tisagenlecleucel):

Kymriah 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.

Efektywność kliniczna w ocenianym wskazaniu na podstawie 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 wielośrodkowe 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. Najważniejsze dane wyjściowe dotyczące pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którym podano infuzję są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Badanie B2202: Dane wyjściowe w populacji pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku

	Pacjenci włączeni do badania N=92; n (%)	Pacjenci, którzy otrzymali infuzję leku N=75; n (%)
Wiek (lata)		
Średnia (odchylenie standardowe)	12,0 (5,43)	12 (5,28)
Mediana (minimum – maksimum)	11,00 (3 – 27)	11,0 (3 – 23)
Kategoria wiekowa (lata) - n (%)		
<10 lat	39 (42,4)	31 (41,3)
≥10 lat i <18 lat	37 (40,2)	31 (41,3)
≥18 lat	16 (17,4)	13 (17,3)
Płeć - n (%)		

Mężczyźni	52 (56,5)	43 (57,3)
Kobiety	40 (43,5)	32 (42,7)
Stan choroby (%)		
Pierwotna, oporna na leczenie¹	8 (8,7)	6 (8,0)
Nawrót choroby²	84 (91,3)	69 (92,0)
Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych - n (%)		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)

¹ - pierwotna, oporna na leczenie: Nigdy nie występowała morfologiczna remisja całkowita (CR) przed badaniem; ² - nawrót choroby: Występował przynajmniej jeden nawrót przed badaniem

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 pierwszorzędowego 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 residua disease, MRD) wynoszącą <0,01% w cytometrii przepływowej (MRD-ujemni). ORR obejmował CR i CRi.

Wyniki tego badania w zakresie skuteczności, patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Badanie B2202: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B

Pierszorzędowy punkt końcowy	Pacjenci włączeni N=92	Pacjenci, którzy otrzymali infuzję N=75
Całkowity wskaźnik remisji (ORR)^{1,2}, n (%) 95% CI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p<0,0001
CR³, n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi⁴, n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy	N=92	N=75
CR lub CRi, szpik kostny MRD-ujemny^{5,6}, n(%) 95% CI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p<0,0001
Czas trwania remisji (DOR)⁷	N=61	N=61
% prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 6 miesiącach	79,5	79,5
Mediana (miesiące) (95% CI)	Nie osiągnięto (8,6; NE ⁹)	Nie osiągnięto (8,6; NE)
Inny drugorzędowy punkt końcowy Przeżycie całkowite (OS)⁸	N=92	N=75
% prawdopodobieństwo przeżycia po 6 miesiącach	77,4	90,3
% prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach	70,3	76,4
Mediana (miesiące) (95% CI)	19,4 (14,8; NE)	19,1 (15,2; NE)

¹ wymaga, aby stan remisji utrzymywał się przez co najmniej 28 dni przy braku dowodów klinicznych na nawrót choroby; ² nominalna, jednostronna, dokładna wartość p na podstawie H0: ORR ≤20% w por. z Ha: ORR >20%; ³ CR (remisję całkowitą) definiowano jako <5% blastów w szpiku kostnym, blasty krążące we krwi powinny wynosić <1%, brak dowodów na chorobę pozaszpikową i pełną regenerację morfologii krwi obwodowej (płytki krwi >100 000/μl i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych [ANC] >1 000/μl) przy braku transfuzji krwi; ⁴ CRi (remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną) definiowano jako <5% blastów w szpiku kostnym, blasty

krążące we krwi powinny wynosić <1%, brak dowodów na występowanie choroby pozaszpikowej oraz brak pełnej regeneracji morfologii krwi obwodowej, przy obecności lub braku transfuzji krwi; ⁵ Określenie „MRD (minimalna choroba resztkowa)-ujemny” było definiowane jako MRD w badaniu cytometrii przepływowej <0,01%; ⁶ Nominalna, jednostronna, dokładna wartość p na podstawie H0: Wskaźnik remisji MRD-ujemnej ≤15% w por. z Ha: >15%; ⁷ DOR definiowano jako czas od początku CR lub CRi do nawrotu lub zgonu z powodu wskazania podstawowego, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej (N=61); ⁸ OS definiowano jako czas od daty infuzji produktu Kymriah do daty zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku oraz czas od daty włączenia do badania do daty zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania; ⁹ Niemożliwe do oszacowania

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™ i EQ-5D 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.

Szczególne populacje pacjentów:

Nie obserwowano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania pomiędzy podgrupami pacjentów w różnym wieku.

Pacjenci z czynną białaczką w OUN Spośród czterech pacjentów z czynną białaczką w OUN (tj. OUN-3) włączonych do badania B2101J, u trzech wystąpił zespół uwalniania cytokin (stopnia 2-4) i przejściowe zaburzenia neurologiczne (stopnia 1-3), które ustąpiły w ciągu 1-3 miesięcy od infuzji. Jeden pacjent zmarł z powodu progresji choroby, a pozostałych trzech pacjentów osiągnęło CR lub CRi i nadal żyje po 1,5-2 latach od infuzji.”

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii blinatumomabem stosowanym w monoterapii w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) 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 została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) – jest to wskazanie rejestracyjne.

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.

Początkowo (23.11.2015) lek Blincyto otrzymał "warunkową zgodę" na dopuszczenie do obrotu przez EMA, ale firma dostarczyła więcej dowodów na temat leku, i EMA zaleciła, aby pozwolenie na dopuszczenie preparatu Blincyto do obrotu było pełne (18.06.2018).

Oceniany produkt leczniczy oznaczony jest znakiem odwróconego czarnego trójkąta – „Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane (...).”

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii w ocenianej sprawie.

8. Konkurencyjność cenowa

Założono, że czas trwania terapii to 3 cykle. Warto 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 założenie, że po 2 cyklach uzyskano całkowitą remisję, a następnie podano 1 cykl leczenia konsolidacyjnego.

Koszty ocenianego leku uwzględniono na podstawie danych ze zlecenia MZ, poniższe szacunki odnoszą się do kosztów brutto, zatem do cen netto z wniosku MZ zastosowano 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową.

Schemat dawkowania uwzględniono zgodnie z ChPL, szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. 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.

Tabela 10. Schemat dawkowania leku Blincyto, zgodnie z ChPL

Masa ciała pacjenta	Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg / m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg / dobę)	15 m kilogramów/ m ² pc. / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg / dobę)		15 µg / m ² pc./ dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)	

Nie uwzględniono ewentualnych strat leku (waste) – koszty szacowano na podstawie realnie zużytych µg blinatumomabu. W poniższych szacunkach nie uwzględniono kosztów podania oraz hospitalizacji, uwzględniono jedynie koszty podanej substancji czynnej.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty 3 cykli terapii blinatumomabem, bez uwzględniania waste

Dawkowanie	Koszt netto	Koszt hurtowy brutto
Stać dawka przez cały okres terapii - 4,5 µg	██████████	██████████
Zmienna dawka - 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg	██████████	██████████

Koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii blinatumomabem uwzględniając cenę leku na podstawie zlecenia MZ, brak strat leku (waste) oraz stałą dawkę dobową (4,5 µg / dobę) wynoszą ██████████ PLN, natomiast uwzględniając zmienną dawkę (4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg) ██████████ PLN.

Dodatkowo poniżej przedstawiono wariant uwzględniający analogiczne z powyższymi założenia, oprócz założenia odnośnie strat leku – poniższe szacunki uwzględniają straty leku (koszty szacowane są uwzględniając pełne wykorzystane opakowania leku – w przypadku wykorzystania niepełnego opakowania, ilość zużytych opakowań zaokrąglana jest w górę).

Tabela 12. Liczba zużytych fiolek leku na 3 cykle terapii

Dawkowanie	Liczba fiolek
Bez waste	
Stać dawka przez cały okres terapii - 4,5 µg	9,82

Zmienna dawka - 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg	27,82
Z waste	
Stała dawka przez cały okres terapii - 4,5 µg	12
Zmienna dawka - 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg	29

Poniżej przedstawiono wyniki wariantu uwzględniające straty leku (waste).

Tabela 13. Koszty 3 cykli terapii blinatumomabu, z uwzględnieniem waste

Dawkowanie	Koszt netto	Koszt hurtowy brutto
Stała dawka przez cały okres terapii - 4,5 µg	██████████	██████████
Zmienna dawka - 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg	██████████	██████████

* - koszt ten jest równy kosztowi oszacowanemu w załączniku do zlecenia MZ.

Koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii blinatumomabem uwzględniając cenę leku na podstawie zlecenia MZ, straty leku (waste) oraz stałą dawkę dobową (4,5 µg / dobę) wynoszą ██████████ PLN, natomiast uwzględniając zmienną dawkę (4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg) ██████████ PLN.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel). Z powodu braku danych odnośnie kosztów powyższej terapii odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

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

Z powodu braku danych epidemiologicznych oraz braku opinii ekspertów niemożliwe było oszacowanie wielkości populacji docelowej, z tego powodu poniżej przedstawiono koszty terapii na jednego pacjenta.

W poniższych obliczeniach uwzględniono założenia analogiczne do przedstawionych w rozdziale 8. „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wpływ na wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na 1 pacjenta, bez waste

Liczba pacjentów / cykli terapii	Koszt hurtowy brutto		
	Koszt 2 cykli leczenia	Koszt 3 cykli leczenia	Koszt 5 cykli leczenia
Stała dawka przez cały okres terapii - 4,5 µg			
Liczba pacjentów = 1	██████████ PLN	██████████ PLN	██████████ PLN
Zmienna dawka - 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg			
Liczba pacjentów = 1	██████████ PLN	██████████ PLN	██████████ PLN

Tabela 15. Wpływ na wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na 1 pacjenta, z waste

Liczba pacjentów / cykli terapii	Koszt hurtowy brutto		
	Koszt 2 cykli leczenia	Koszt 3 cykli leczenia	Koszt 5 cykli leczenia
Stała dawka przez cały okres terapii - 4,5 µg			
Liczba pacjentów = 1	██████████ PLN	██████████ PLN	██████████ PLN
Zmienna dawka - 4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg			
Liczba pacjentów = 1	██████████ PLN	██████████ PLN	██████████ PLN

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) ██████████ PLN bez waste (██████████ PLN z waste), natomiast uwzględniając zmienne dawkowanie (4,5 µg w dniach 1-7, a następnie 13,5 µg) ██████████ PLN bez waste (██████████ PLN z waste).

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel). Z powodu braku danych odnośnie kosztów powyższej terapii odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov;
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov>;
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.03.2019 r. Odnaleziono 4 rekomendacje: wytyczne polskie (PTOK) z 2013 roku i 3 amerykańskie (NCCN 2018, ACS 2016 i NCI 2018). Jedynie wytyczne NCI 2018 odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej – wskazują na brak standardowej terapii w leczeniu nawrotowej lub opornej 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. Jedynie 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 opornej 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 ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej, jednak wytyczne te pochodzą z roku 2013, więc wymagają aktualizacji, szczególnie w obszarze nowych terapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej w populacji pediatrycznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące m.in. ostrych białaczek limfoblastycznych</p> <p>Ze względu na małą liczbę chorych oraz brak badań randomizowanych, nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL).</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Schemat postępowania obejmuje 4 fazy: przedleczenie, indukcję, konsolidację oraz podtrzymywanie. Leczenie w ramach indukacji II obejmuje podanie złożonej chemioterapii – w wytycznych wymieniono następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FLAM: fludarabina, cytarabina, mitoksantron, ▪ miniFLAM: fludarabina, cytarabina, mitoksantron oraz ▪ FLAM-CAMP: fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab. <p>W przypadku braku remisji po zastosowaniu ww. schematów chemioterapii, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania leczenia eksperymentalnego.</p> <p>W przypadku <u>pierwotnej oporności lub nawrotu ALL</u>, wytyczne wskazują na konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wybór protokołu leczenia uzależniony jest od czasu trwania pierwszej CR, rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz wieku pacjenta i podtypu choroby.</p>
NCCN 2018 (USA)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</p> <p><u>Poniżej przedstawiono jedynie wytyczne dotyczące grupy ogólnej grupy pacjentów, bez podziału na wiek</u></p> <p>Postępowanie w <u>opornej lub nawrotowej ALL Ph(-)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab (dla B-ALL) • Inotuzumab ozogamycyny (dla B-ALL) • Tisagenlecleucel (dla B-ALL) (pacjenci poniżej 26 roku życia z opornością lub min. 2 nawrotami choroby); • schematy zawierające cytarabinę (np. wysokie dawki cytarabiny, idarubicyna, metotreksat); • schematy zawierające kombinację związków alkilujących (np. etopozyd, ifosfamid, mitoksantron); • nelarabina (T-ALL); • schemat hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, pegaspargaza zamiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny); • liposomalna postać siarczanu winkrystyny (iniekcje); • klofarabina • schematy zawierające klofarabinę (dla B-ALL) np. klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd; • schematy zawierające fludarabinę (FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, idarubicyna; FLAM: fludarabina, cytarabina, mitoksantron);

	<ul style="list-style-type: none"> schemat MOpAD (metotreksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon, z rytuksymabem dla CD20+).
ACS 2016 (USA)	<p><u>Pacjenci z nawrotową ostrą białaczką limfocytową</u></p> <p>Eksperti zaznaczają, iż kłofarabina może być stosowana u pacjentów w przedziale wiekowym 1-21 lat z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną po wcześniejszym stosowaniu przynajmniej dwóch typów chemioterapii. Inną możliwością leczenia może być stosowanie winkrystyny. W celu pomocy łagodzenia objawów i skutków ubocznych terapii zaleca się wykorzystanie leczenia podtrzymującego.</p>
NCI 2018 (USA)	<p><u>Oporna dziecięca ostra białaczka limfoblastyczna</u></p> <p>Aktualnie nie ma standardowej terapii w tym zakresie.</p> <p><u>Leczenie opornej ALL u dzieci może zawierać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapię celowaną (blinatumomab lub inotuzumab); immunoterapia CAR-T (CAR-chimeryczny receptor antygenowy). <p><u>Nawrotowa dziecięca ostra białaczka limfoblastyczna</u></p> <p><u>Standardowa terapia nawrotowej ALL u dzieci, w której nawrót jest w szpiku kostnym może zawierać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skojarzona chemioterapia z lub bez celowanej terapii (bortezomib); przeszczepienie komórek macierzystych. <p><u>Standardowa terapia nawrotowej ALL u dzieci, w której nawrót jest poza szpikiem kostnym może zawierać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia ogólnoustrojowa i chemioterapia dooponowa z radioterapią mózgu i / lub rdzenia kręgowego (w przypadku nawrotu w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego); chemioterapia skojarzona i radioterapia w przypadku nawrotu jedynie w jądrach; przeszczepienie komórek macierzystych jeśli nawrót wystąpił w obrębie mózgu i/lub rdzenia kręgowego. <p><u>Część terapii nawrotowej ALL jest w trakcie badań klinicznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nowy schemat chemioterapii skojarzonej i terapii celowanej (blinatumomab); nowy typ leku w chemioterapii; immunoterapia CAR-T (CAR-chimeryczny receptor antygenowy).

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel).

Inotuzumab nie został uwzględniony jako komparator ze względu na jego rejestrację do stosowania jedynie u pacjentów dorosłych.

11. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii w ocenianej sprawie.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Anne Flore 2016	Anne-Flore Derache, Fanny Rialland, Gerard Michel, Yves Perel, Virginie Gandemer, Pascale Blouin, Odile Minckes, Arnaud Petit, Andre Baruchel and Benoit Brethon; Safety and Efficacy of Blinatumomab Used in Children with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated in French Hematological Centers; Blood 2016 128:5190; http://www.bloodjournal.org/content/128/22/5190
Franca 2017	Raffaella Franca, Diego Favretto, Marilena Granzotto, Giuliana Decorti, Marco Rabusin and Gabriele Stocco; Epratuzumab and Blinatumomab as Therapeutic Antibodies for Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Perspectives; Current Medicinal Chemistry, 2017, 24, 1050-1065
Gore 2018	Lia Gore, Franco Locatelli, Gerhard Zugmaier, Rupert Handgretinger, Maureen M. O'Brien, Peter Bader, Deepa Bhojwani, Paul-Gerhardt Schlegel, Catherine A. Tuglus, and Arend von Stackelberg; Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; Blood Cancer J. 2018 Sep; 8(9): 80.
Hathaway 2018	Lindsey Hathaway, Jeremy Michael Sen, Michael Keng; Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date; Patient Related Outcome Measures 2018:9 329–337
Pierro 2017	Joanna Pierro, Laura E. Hogan, Teena Bhatla, and William L. Carroll; New Targeted Therapies for Relapsed Pediatric Lymphoblastic Leukemia; Expert Rev Anticancer Ther. 2017 August ; 17(8): 725–736.
von Stackelberg 2016	Arend von Stackelberg, Franco Locatelli, Gerhard Zugmaier, Rupert Handgretinger, Tanya M. Trippett, Carmelo Rizzari, Peter Bader, Maureen M. O'Brien, Benoît Brethon, Deepa Bhojwani, Paul Gerhardt Schlegel, Arndt Borkhardt, Susan R. Rheingold, Todd Michael Cooper, Christian M. Zwaan, Phillip Barnette, Chiara Messina, Gerard Michel, Steven G. DuBois, Kuolung Hu, Min Zhu, James A. Whitlock, and Lia Gore; Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; J Clin Oncol. 2016 Dec 20;34(36):4381-4389. Epub 2016 Oct 31.
Zwart 2016	de Zwart V, Gouw SC, Meyer-Wentrup FAG; Antibody therapies for lymphoma in children; Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1. Art. No.: CD011181.
Rekomendacje kliniczne	
ACS 2016	https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2018
NCI 2018	National Cancer Institute Guidelines; Updated: 31.01.2019 https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdg
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_16_Ostre_bialaczki_limfoblastyczne_i_chloniaki_limfoblastyczne_20130301.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Blincyto	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Kymriah	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf

13. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2019 r.)

L. p.	Zapytanie	Liczba rekordów
1	acute lymphoblastic leukemia/	46162
2	acute lymphoblastic leukemia.ab,ti.	32246
3	Childhood ALL.ab,ti.	3034
4	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.ab,ti.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	51701
6	*blinatumomab/	337
7	"blinatumomab*".ab,ti.	622
8	Blincyto.ab,ti.	26
9	MT-103.ab,ti.	7
10	6 or 7 or 8 or 9	650
11	5 and 10	460
12	exp child/	2010824
13	exp childhood/ or exp childhood acute b-cell leukemia cell line/	72603
14	exp infant/	752491
15	exp newborn/	391074
16	"child*".af.	2554494
17	"infant*".af.	707830
18	"newborn*".af.	493128
19	"pediatric*".af.	1669531
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	3368613
21	11 and 20	144

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2019 r.)

L. p.	Zapytanie	Liczba rekordów
1	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	26744
2	Search Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]	24067
3	Search Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract]	30
4	Search Childhood ALL[Title/Abstract]	2023
5	Search (((Childhood ALL[Title/Abstract]) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	36544
6	Search "blinatumomab" [Supplementary Concept]	149
7	Search blinatumomab*[Title/Abstract]	310
8	Search Blincyto[Title/Abstract]	20
9	Search MT-103[Title/Abstract]	3
10	Search ((("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR blinatumomab*[Title/Abstract]) OR Blincyto[Title/Abstract]) OR MT-103[Title/Abstract]	332
11	Search (((("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR blinatumomab*[Title/Abstract]) OR Blincyto[Title/Abstract]) OR MT-103[Title/Abstract]) AND (((Childhood ALL[Title/Abstract]) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])	240

12	Search "Child"[Mesh]	1813469
13	Search child*	2591562
14	Search "Infant"[Mesh]	1088497
15	Search infant*	1224203
16	Search "Infant, Newborn"[Mesh]	579649
17	Search newborn*	728680
18	Search "Pediatrics"[Mesh]	54821
19	Search pediatric*	729993
20	Search (((((((("Child"[Mesh]) OR child*) OR "Infant"[Mesh]) OR infant*) OR "Infant, Newborn"[Mesh]) OR newborn*) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR pediatric*)	3343903
21	Search (((((((((((("Child"[Mesh]) OR child*) OR "Infant"[Mesh]) OR infant*) OR "Infant, Newborn"[Mesh]) OR newborn*) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR pediatric*)) AND (((("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR blinatumomab*[Title/Abstract]) OR Blincyto[Title/Abstract]) OR MT-103[Title/Abstract])) AND (((Childhood ALL[Title/Abstract]) OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]))	77

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 06.03.2019 r.)

L. p.	Zapytanie	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Leukemia, Biphenotypic, Acute] explode all trees	7
2	Acute Lymphoblastic Leukemia	2425
3	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	1018
4	Childhood ALL	5212
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7165
6	blinatumomab*	46
7	Blincyto	1
8	MT-103	2
9	#6 OR #7 OR #8	47
10	#5 AND #9	40