



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Blincyto (blinatumomab)
we wskazaniu:

ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych
w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych.

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.52.2019

Data ukończenia: 25 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Europe B.V.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V.

Wykaz wybranych skrótów

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	Allogeniczny HSCT
CAR	Chimeryczny receptor antygenowy (ang. <i>chimeric antigen receptor</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
CRi	Niepełna regeneracja hematologiczna (ang. <i>incomplete blood count recovery</i>)
DOR	Czasu trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
HSCT	Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem-cells transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
K-M	Krzywa Kaplan-Meier'a
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	ang. <i>not estimable</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Całkowitego wskaźnika remisji (ang. <i>overall remission rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PO	Poziom Odpłatności
r. ż.	Rok życia
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>Relapse free survival</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.2.1. Ograniczenia	16
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	17
7. Bezpieczeństwo stosowania	21
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
9. Konkurencyjność cenowa	24
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
12. Piśmiennictwo	31
13. Załączniki.....	32
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
13.2. Diagramy selekcji badań	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

01.07.2019 r., PLD.46434.660.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiolka à 38,5 µg
- Wnioskowane wskazanie:
ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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 wnioskowanej terapii (1 cykl leczenia – 12 ampulek): ██████████ netto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD 10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.660.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 01.07.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych (ICD 10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta w wieku 14 lat, u którego zdiagnozowano II wznowę mieszaną (mózgowo-szpikową) ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjent przeszedł obustronną orchidektomię w przebiegu I wznowy, dodatkowo u pacjenta współistnieją: zespół Nijmegen, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, hipogammaglobulinemia i kolonizacja dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*. Pacjent pierwotnie leczony wg protokołu ALLIC 2002 – IR, następnie leczenie wznowy jądrowej IntReAll SR – ramię SIB. Aktualnie II wznowa leczona wg protokołu IntReAll HR 2010 – HIB. Po uzyskaniu remisji planowane jest zastosowanie blinatumomabu i wykonanie przeszczepu.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01, blinatumomab jest refundowany w ramach programu lekowego B.65. *Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)* który w ramach leczenia blinatumomabem obejmuje populację dorośli pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia (w ramach tego programu lekowego refundowany jest również dazatynib w ALL dorosłych z obecnością chromosomu Filadelfia).

Produkt leczniczy Blincyto nie był oceniany w Agencji w populacji ALL u dzieci w wieku 3-18 lat, natomiast był oceniany we wskazaniu wrodzona ALL u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0), a także we wskazaniu nawrotowa lub oporna na leczenia ALL (bez względu na wiek) w obu przypadkach w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

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, śledziny, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA.

Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna

von Stackelberg 2016

Dwudziestu siedmiu z 70 pacjentów (39%), którzy otrzymali zalecany schemat dawkowania, miało odpowiedź całkowitą (CR) w ciągu pierwszych dwóch cykli leczenia. Spośród dzieci z CR 52% miało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) po pierwszych 2 cyklach leczenia. Trzynastu pacjentów spośród 24, u których przeprowadzono allo-HSCT, miało CR indukowaną przez blinatumomab.

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) u pacjentów, którzy uzyskali CR (n=27) wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,3; 7,6). Mediana RFS w przypadku pacjentów z całkowitą odpowiedzią w zakresie MRD (n=14) była

dłuższa 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).

Gore 2018

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 całkowitą 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).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia oceniających skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo

von Stackelberg 2016

W przypadku trzech pacjentów zaobserwowano zespół uwalniania cytokin w stopniu 3 i u jednego pacjenta w stopniu 4, wszyscy ci pacjenci przerwali leczenie, jednakże osiągnęli CR. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były niedokrwistość, trombocytopenia, hipokaliemia neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Dziesięcioro (14%) pacjentów przerwało lub przerwało na stałe leczenie z powodu AEs. Najczęstszymi AEs wszystkich stopni niezależnie od przyczyny były gorączka (80%), anemia (41%), mdłości (33%) i ból głowy (30%).

Gore 2018

Czternastu (20%) pacjentów żyło w momencie ostatecznej, 2-letniej oceny skuteczności, w tym czterech pacjentów (z 10 pacj., 40%) w wieku poniżej 2 lat, jeden w wieku 2-6 lat (na 20 pacj., 5%) i dziewięciu w wieku 7-18 lat (na 40 pacj., 22,5%). Dodatkowo ośmioro pacjentów (11,4%) żyło w momencie wycofania lub utraty z obserwacji, tak więc 22 (31,4%) pacjentów żyło w momencie ich ostatniej wizyty kontrolnej. Spośród 48 (68,6%) zmarłych w czasie trwania badania pacjentów, trzech było w ciągłej CR (wszyscy zmarli w wyniku komplikacji po przeszczepieniu), 15 osiągnęło CR po blinatumomabie, ale miało nawrót choroby, a pozostałych 30 pacjentów nie osiągnęło CR.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto:

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.

Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

Koszt wnioskowanej terapii wynosi [REDACTED] netto.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Blincyto jest refundowany dla osób dorosłych ≥ 18 lat w ramach programu lekowego „B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”. Cena hurtowa brutto wynosi 11 328,14 zł (za 1 opakowanie: 1 fiolka proszku + 1 fiolka roztworu).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel). Z powodu braku danych odnośnie kosztów powyższej terapii odstępiono od obliczeń kosztu tej terapii.

Na podstawie opinii eksperta przyjęto że populacja docelowa mogłaby wynieść 20-30 osób.

Koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi [redacted] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (1 cykl) produktem Blincyto (blinatumomab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 20 do 30 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [redacted] netto do [redacted] netto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019A opisujących leczenie pacjentów od 15 r.ż. z oporną lub nawrotową B-ALL bez chromosomu Philadelphia, wśród terapii wskazano: blinatumomab, tisagenlecleucel (do 26 r.ż.) lub inotuzumab ozogamycyny. Natomiast w dokumencie NCCN 2019B opisującym populację pediatryczną w opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia wskazano na terapię blinatumomabem lub tisagenlecleucelem (do 26 r.ż.). Kanadyjskie wytyczne AHS 2016 w rekomendacjach wskazują na immunoterapię u pacjentów u których nie powiodło się leczenie dwoma schematami chemioterapii, a także, że u pacjentów z trwałym MRD powinno rozważyć się intensyfikację leczenia alloSCT, dodatkową chemioterapią lub blinatumomabem (rekomendacje bez wskazania na wiek pacjentów). Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują, że brak jest powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (wytyczne wydane przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA).

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Na podstawie wytycznych klinicznych oraz rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu jako komparator przyjęto produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel).

Opinie ekspertów

Poniżej w tabeli przedstawiono stanowiska własne ekspertów klinicznych dotyczące finansowania blinatumomabu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 1. Opinie ekspertów dot. finansowania technologii ze środków publicznych

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„Popieram prośbę o finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych (...) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„(...) uważam, że terapia za pomocą Blincyto stwarza szansę na wyleczenie dziecka z zespołem Njmegen i białaczką limfoblastyczną nie poddającą się terapii ALLIC 2012 oraz IntReALL SR SIB. Mając to na względzie uważam że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) proszek do sporządzania koncentratu do infuzji jest zasadne”</p>

3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Blincyto (blinatumomab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD 10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.660.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 01.07.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych (ICD 10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta w wieku 14 lat, u którego zdiagnozowano II wznowę mieszaną (mózgowo-szpicową) ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjent przeszedł obustronną orchidektomię w przebiegu I wznowy, dodatkowo u pacjenta współistnieją: zespół Nijmegen, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, hipogammaglobulinemia i kolonizacja dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*. Pacjent pierwotnie leczony wg protokołu ALLIC 2002 – IR, następnie leczenie wznowy jądrowej IntReAll SR – ramię SIB. Aktualnie II wznowa leczona wg protokołu IntReAll HR 2010 – HIB. Po uzyskaniu remisji planowane jest zastosowanie blinatumomabu i wykonanie przeszczepu.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01, blinatumomab jest refundowany w ramach programu lekowego *B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)* który w ramach leczenia blinatumomabem obejmuje populację dorośli pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia (w ramach tego programu lekowego refundowany jest również dazatynib w ALL dorosłych z obecnością chromosomu Filadelfia).

Produkt leczniczy Blincyto nie był oceniany w Agencji w populacji ALL u dzieci w wieku 3-18 lat, natomiast był oceniany we wskazaniu wrodzona ALL u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0), a także we wskazaniu nawrotowa lub oporna na leczenie ALL (bez względu na wiek) w obu przypadkach w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Opinia Rady Przejrzystości nr 72/2019 z dnia 18 marca 2019 roku: „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiolka à 38,5 µg we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0).”

Opinia nr 26/2019 z dnia 21 marca 2017 roku 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 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność 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 technologii lekowych.”

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.”

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Wg polskiej edycji klasyfikacji rozpoznań ICD-10, do C91 zalicza się białaczka limfatyczna. W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna
- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa
- C91.2 Podostra białaczka limfocytowa
- C91.3 Białaczka prolimfocytarna
- C91.4 Białaczka włochatokomórkowa
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna
- C91.9 Białaczka limfatyczna, nieokreślona.

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.

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Choroba rozwija się na skutek namnażania się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi. Nieprawidłowe limfocyty B gromadzą się w szpiku kostnym natomiast limfocyty T wędrują do grasicy.

[Źródło: OT.422.6.2019]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/młn dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/młn dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

[Źródło: OT.422.6.2019]

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledności powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia

w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Objawy kliniczne:

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku,
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia,
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bladość, pocenie się,
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki,
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zaciemnienie płuc w RTG,
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC,
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych,
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

[Źródło: OT.422.6.2019]

Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają: dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (*BCR/ABL*), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną; określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcyjnej oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (MRD). Immunofenotyp ALL z komórek B charakteryzuje się występowaniem na powierzchni komórek antygenów CD19 i CD79a i/lub cyCD22.

[Źródło: OT.422.6.2019, PTOK 2013]

Leczenie i rokowanie

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

[Źródło: OT.422.6.2019]

Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński wskazuje, że „pacjenci z postacią oporną lub (kolejną) nawrotową ostrej białaczki limfoblastycznej aktualnie mają minimalne szanse na wyleczenie. Brak skutecznego leczenia oznacza szybką progresję choroby i zgon pacjenta”, a także opisuje „nawet drugie przeszczepienie komórek krwiotwórczych nie poprawia istotnie ich szans. Nowe terapie immunologiczne (blinatumomab, inotuzumab) oraz komórkowe (CAR-T) są dla nich szansą, ale często dochodzi bardzo wąski przedział czasowy na możliwość zastosowania leczenia, gdyż choroba zazwyczaj postępuje i dochodzi do kolejnej progresji, często nieuleczalnej.”

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka	Blincyto 38,5 µg, 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					
Wnioskowane wskazanie	Ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat					
Dawkowanie	Na podstawie zlecenia MZ: w dniach 1-7 – 45,5 µg; w dniach 8-28 – 409,5 µg					
	Zgodnie z ChPL <i>Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia:</i> 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. <i>complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR/CRh*</i>), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. 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.).					
	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		28 µg/dobę w ciągłej infuzji		
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg/dobę)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg/dobę)	14 dniowa przerwa w leczeniu	15 µg/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę)	14 dniowa przerwa w leczeniu	
	<i>Dzieci i młodzież:</i> 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.					
Droga podania	Infuzja dożylna					
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl leczenia (28 dni)					
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. <i>T-cell receptor, TCR</i>) 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. <i>human leukocyte antigen, HLA</i>) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytotoxicznej między limfocytami 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 cytotoxicznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.					

Źródło: ChPL Blincyto, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2018 Stosowanie u dzieci i młodzieży od 1. r. ż. – decyzja z dnia 23.08.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> , 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. <i>minimal residual disease</i> , 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, a bo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.
Status leku sierocego	TAK – ostra białaczka limfoblastyczna (EU/3/09/650)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> 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.

Źródło: ChPL Blincyto, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o650.htm>

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

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Z uwagi na fakt, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		0,535	0,716

* Użyteczność podano na podstawie publ kacji Golicki 2010 w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 5. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	„Pacjenci z postacią oporną lub (kolejną) nawrotową ostrej białaczki limfoblastycznej aktualnie mają minimalne szanse na wyleczenie. Brak skutecznego leczenia oznacza szybką progresję choroby i zgon pacjenta.”

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Tabela 6. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X
Uzasadnienie	„Pacjenci z postacią oporną lub (kolejną) nawrotową ostrej białaczki limfoblastycznej aktualnie mają minimalne szanse na wyleczenie. Brak skutecznego leczenia oznacza szybką progresję choroby i zgon pacjenta. Blinatumomab może wystarczyć jako ostateczne leczenie, ale zazwyczaj jest traktowany jako leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej na poziomie minimalnej choroby resztkowej – i stanowi etap pomostowy do przeszczepiania komórek krwiotwórczych lub terapii limfocytami CAR-T.”

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (C91.0), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.07.2019 r. W wyszukiwaniu ograniczono zakresu czasu publikacji od 2016 (data publikacji badania rejestracyjnego w populacji dziecięcej). Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (C91.0) w wieku 3-18 lat

Interwencja: blinatumomab

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dowolne klinicznie istotne

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne i obserwacyjne z grupą kontrolną

Inne: badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, pełnotekstowe.

6.2. Opis badań włączonych do opracowania

W wyniku przeprowadzonej analizy nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego, I/II fazy (nr: NCT01471782), opisanego w publikacjach von Stackelberg 2016 oraz Gore 2018.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowy opis badania NCT01471782.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT01471782* <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Research (Munich) GmbH</p>	<p>Badanie: - jednoramienne, - wielośrodkowe - faza I/II - hipoteza: nd <u>Interwencja:</u> Blinatumomab, 5-30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{doba}$, maksymalnie 5 cykli terapii <u>Komparator:</u> nd <u>Okres obserwacji:</u> - 2 lata</p>	<p><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 po allogenicznym HSCT albo oporność na inne leczenie), - wiek: poniżej 18 r. ż. - >25% komórek blastycznych w szpiku kostnym; - odpowiednie funkcje nerek i wątroby <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - aktywna ostra lub rozległa przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD); - dowody na obecne zajęcie OUN lub jąder przez ALL (pacjenci z nawrotem w OUN w momencie nawrotu M3 nie kwalifikowani do fazy I badania, ale <u>kwalifikowani do fazy II jeśli OUN jest skutecznie leczony</u>); ** - 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 alkaloidy Vinca, merkaptopuryna, metotreksat, gl kokortykosteroidy) - 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. <u>Liczba pacjentów</u> 70 pacjentów uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej (93 łącznie w fazie I i II)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - faza I – liczba pacjentów z toksycznością limitującą dawkę (maksymalna tolerowana dawka); - faza II – odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią po 2 pierwszych cyklach (12 tygodni). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zdarzenia niepożądane; - czas trwania odpowiedzi; - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od nawrotu (RFS); - odsetek pacjentów którzy przeszli allogeniczny HSCT po leczeniu blinatumomabem; - liczba pacjentów, którzy rozwinęli przeciwciała anty-blinatumomab.</p>
<p>* Badanie opisane w publikacjach: von Stackelberg 2016 (publikacja główna) oraz Gore 2018 (publikacja uzupełniająca, przedstawia szczegółowe losy wszystkich 70 pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku.) ** z informacji zawartych we wniosku wynika że pacjent ma wznowę mózgowo-szpikową <u>Skróty:</u> ALL- ostra białaczka limfoblastyczna, HSCT – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, OS – przeżycie całkowite, RFS – przeżycie wolne od nawrotu.</p>			

6.2.1. Ograniczenia

- Nie odnaleziono badań z wyższego poziomu wiarygodności niż badanie rejestracyjne, tj. badań porównujących blinatumomab z komparatorem w populacji dziecięcej.
- Badanie rejestracyjne jest badaniem fazy I/II, nie posiada grupy kontrolnej.

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

NCT01471782

W badaniu rejestracyjnym 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) w ciągu pierwszych dwóch cykli leczenia. Spośród dzieci z CR 52% miało odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD) po pierwszych 2 cyklach. Trzynastu pacjentów spośród 24 u których przeprowadzono allo-HSCT, miało CR indukowaną przez blinatumomab. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) wynosiła 4,4 miesiąca w okresie mediany obserwacji wynoszącej 23,1 miesiąca.

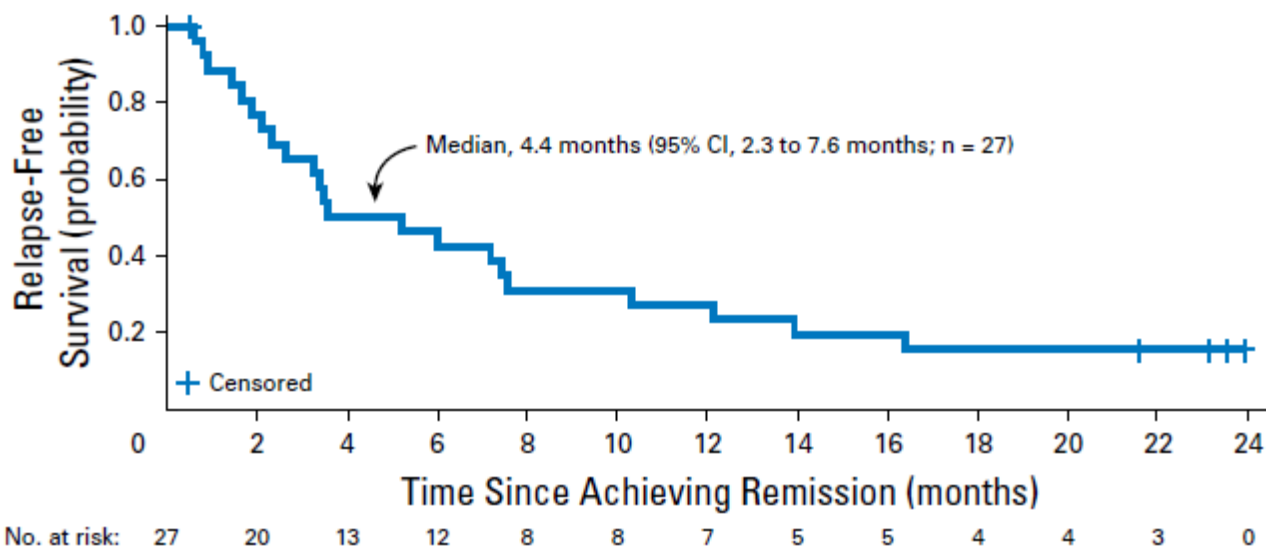
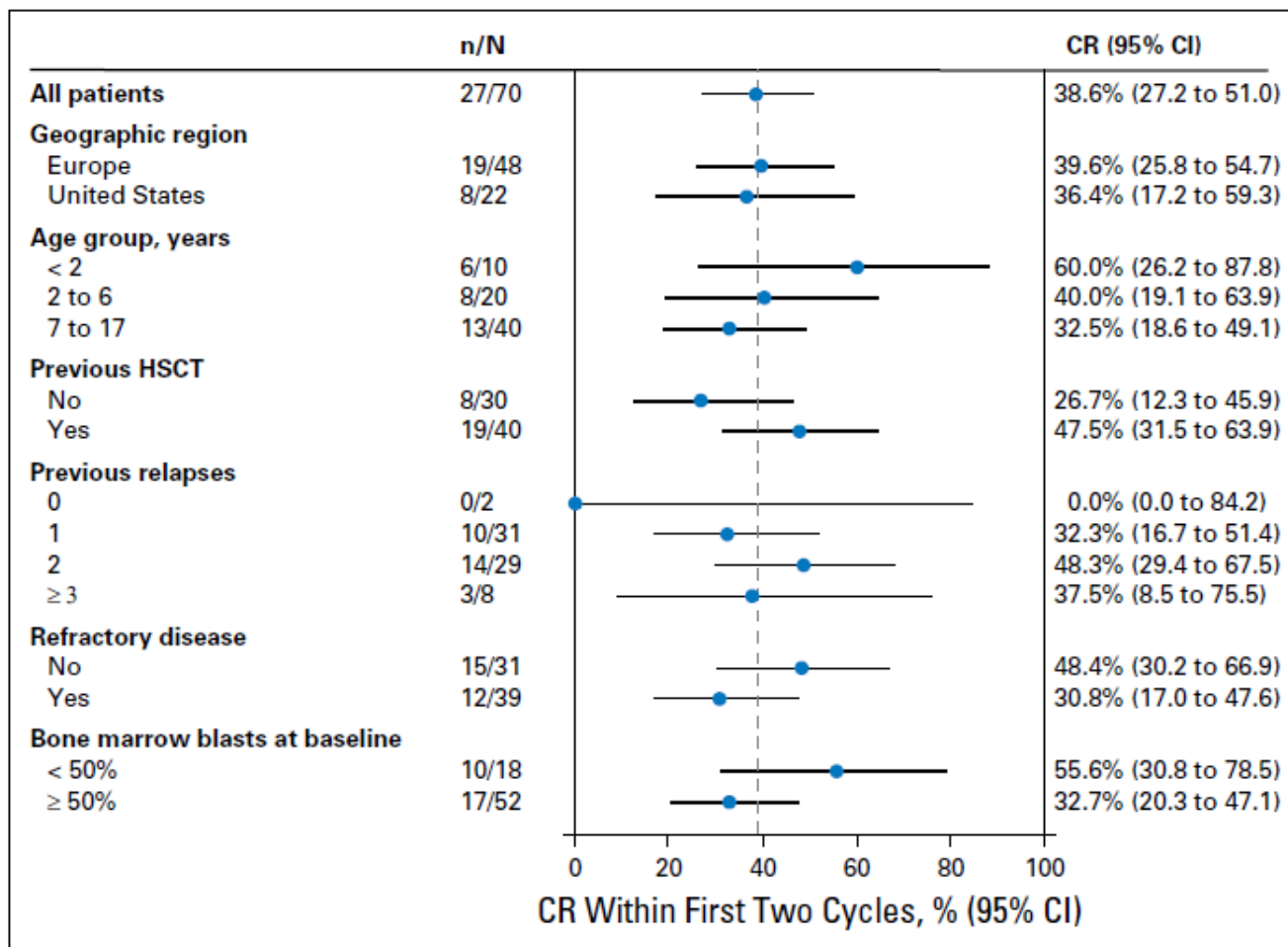
Tabela 8. Skuteczność i możliwość wykonania przeszczepu u pacjentów którzy otrzymali zalecaną dawkę (wybrane punkty)

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (%) N=70	95% CI
Odpowiedź hematologiczna	-	
CR po 2. pierwszych cyklach	27 (39)	27-51
Brak CR	-	
Częściowa remisja	4 (6)	-
Wolny od blastów hipoplastyczny lub anaplastyczny szpik kostny	2 (3)	-
Choroba progresywna	10 (14)	-
Brak odpowiedzi	21 (30)	-
Brak oceny odpowiedzi *	6 (9)	-
Nawrót lub śmierć po CR[^]	7/27 (26)	-
MRD spośród pacjentów z CR po 2. pierwszych cyklach	-	
MRD	14/27 (52)	32-71
Całkowite MRD	14/27 (52)	32-71
Brak odpowiedzi MRD	12 (44)	-
Brak danych	1 (4)	-
Wykonania HSCT	-	
Pacjenci którzy przeszli allo-HSCT	24 (34)	-
Pacjenci z CR indukowanym przez blinatumomab	13 (19)	-
Pacjenci z CR otrzymujący jedynie blinatumomab	8 (11)	-
Pacjenci oporni na blinatumomab otrzymujący inne leczenie przed allo-HSCT	11 (16)	-

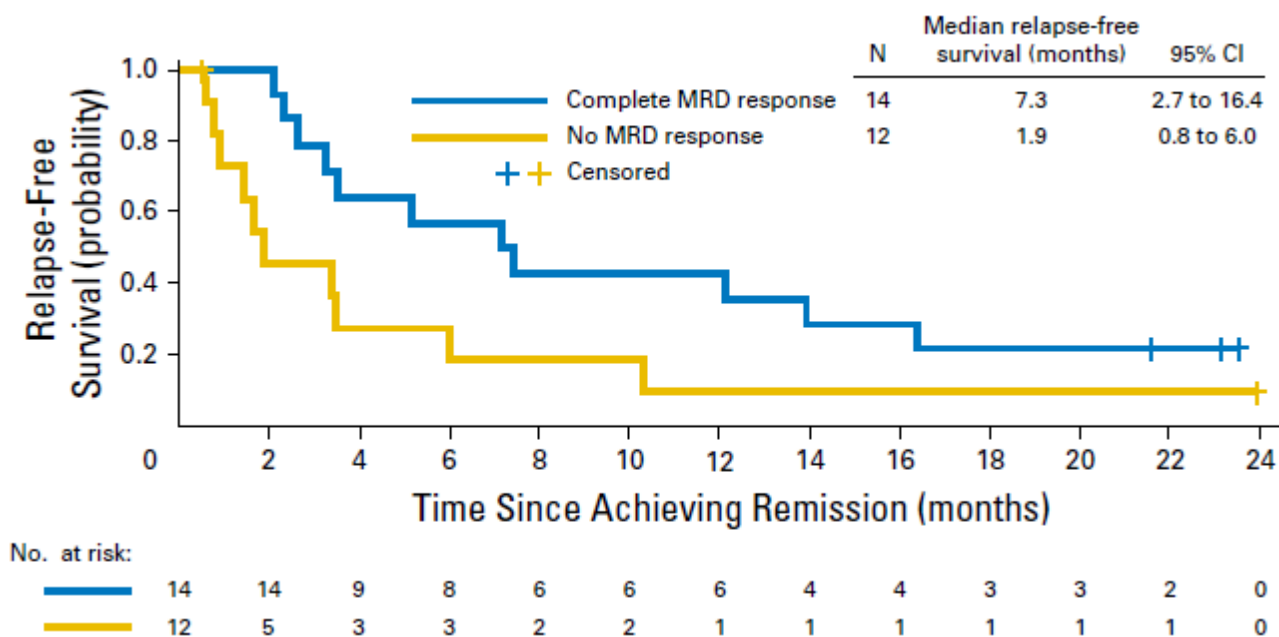
* przed oceną odpowiedzi na leczenie 5 pacjentów zmarło, 1 pacjentów wycofał się z badania
[^] nawrót podczas obserwacji skuteczności, brak chemioterapii lub allo-HSCT pomiędzy zakończeniem leczenia blinatumomabem i nawrotem
Skróty:
 allo-HSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem-cells transplantation*), CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

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.

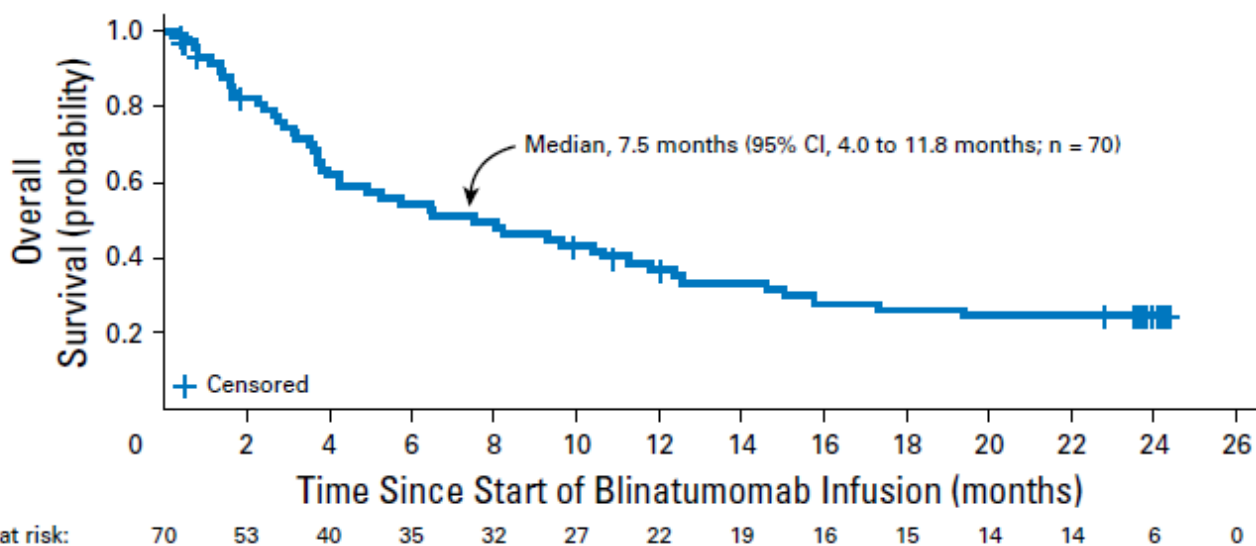
Tabela 9. Odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) po 2 cyklach terapii (12 tygodni) dla poszczególnych podgrup



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)



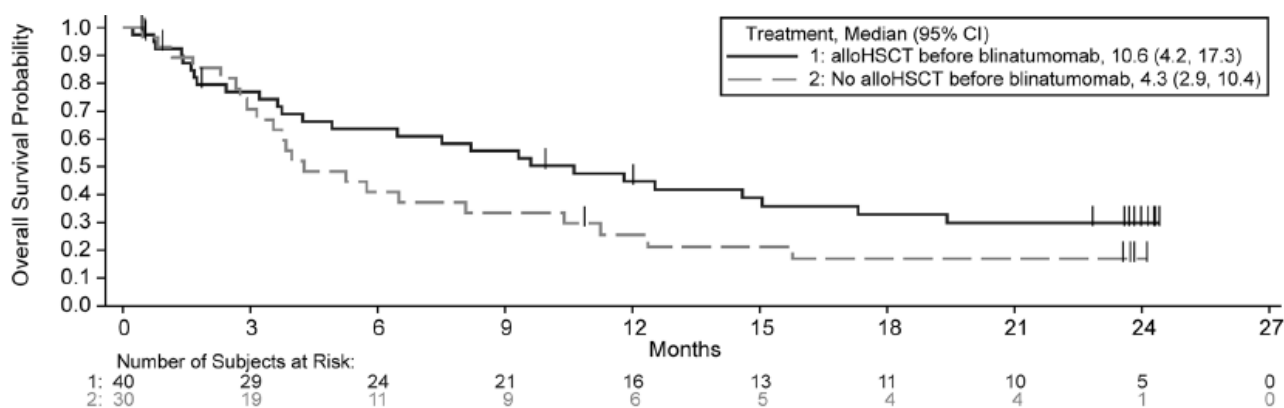
Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku, 2-letni okres obserwacji.

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 całkowitą odpowiedzią w zakresie MRD (n=14) była dłuższa 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).

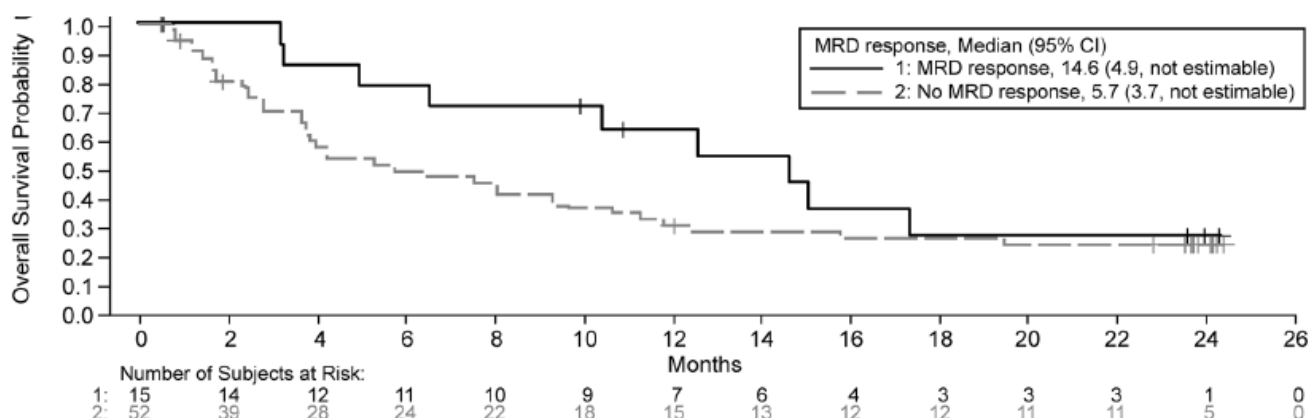
Gore 2018

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 całkowitą 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).

Poniżej przedstawiono krzywe K-M dla OS w zależności od wykonania allo-HSCT przed terapią 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 5. Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku, w zależności od odpowiedzi MRD

Opinie ekspertów

W opinii prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „zgodnie z danymi z piśmiennictwa i własnymi blinatumomab jest w znacznym odsetku przypadków skuteczny w uzyskaniu kolejnej remisji u dzieci nawrotową i oporną ostrą białaczką limfoblastyczną, nie odpowiadających na dotychczasową terapię. Dzięki temu leкови możliwe jest uzyskanie całkowitej remisji i tym samym stworzenie warunków do allogenicznej transplantacji komórek macierzystych i uratowanie życia dziecka.”

Według prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „skuteczność bardzo wysoka. Dowodzą tego w/w publikacje, jak i również doświadczenia własne (kilku pacjentów). Bardzo dobra tolerancja leku, wysokie bezpieczeństwo” (ekspert wymienia m.in. badanie NCT01471782 opisane w rozdz. 6 i 7 oraz publikację odwołującą się do wytycznych NCCN opisanych w rozdz. 11 niniejszego opracowania).

7. Bezpieczeństwo stosowania

NCT01471782

von Stackelberg 2016

W przypadku trzech pacjentów zaobserwowano zespół uwalniania cytokin w stopniu 3 i u jednego pacjenta w stopniu 4, wszyscy ci pacjenci przerwali leczenie, jednakże osiągnęli CR. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były niedokrwistość, trombocytopenia, hipokaliemia neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Dziesięcioro (14%) pacjentów przerwało lub przerwało na stałe leczenie z powodu AEs. Najczęstszymi AEs wszystkich stopni niezależnie od przyczyny były gorączka (80%), anemia (41%), mdłości (33%) i ból głowy (30%).

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane w publikacji von Stackelberg 2016 u pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku.

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali rekomendowane dawkowanie leku

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (%) Łączna liczba pacjentów N=70
AEs ogółem	70 (100%)
AEs w stopniu ≥ 3 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, ogółem	61 (87%)
Anemia	25 (36%)
Trombocytopenia	15 (21%)
Gorączka neutropeniczna	12 (17%)
Hipokaliemia	12 (17%)
Neutropenia	12 (17%)
Wzrost ALT	11 (16%)
Zmniejszenie liczby płytek	10 (14%)
Gorączka	10 (14%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	9 (13%)
Wzrost AST	8 (11%)
Leukopenia	7 (10%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	7 (10%)
Syndrom uwalniania cytokin	4 (6%)
Nadciśnienie	4 (6%)
Śmiertelne AEs 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

Czternastu (20%) pacjentów żyło w momencie ostatecznej, 24-miesięcznej oceny skuteczności, w tym czterech pacjentów (z 10 pacj., 40%) w wieku poniżej 2 lat, jeden w wieku 2-6 lat (na 20 pacj., 5%) i dziewięcioro w wieku 7-18 lat (na 40 pacj., 22,5%). Dodatkowo ośmioro pacjentów (11,4%) żyło w momencie wycofania lub utraty z obserwacji, tak więc 22 (31,4%) pacjentów żyło w momencie ich ostatniej wizyty kontrolnej. Spośród 48 (68,6%) zmarłych w czasie trwania badania pacjentów, trzech było w ciągłej CR (wszyscy zmarli w wyniku komplikacji po przeszczepieniu), 15 osiągnęło CR po blinatumomabie, ale miało nawrót choroby, a pozostałych 30 pacjentów nie osiągnęło CR.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto. 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.”

1. ▼Blincyto podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2015 r. (u dzieci i młodzieży od 1. r. ż. – decyzja z dnia 23.08.2018 r.)
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do analizy: 70 pacjentów w badaniu rejestracyjnym.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 48 pacjentów.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

- osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19,
- osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%,
- dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfoblastycznej pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0). Z informacji przesłanych przez MZ wynika, że 14-letni pacjent ma II wznowę i przeszedł leczenie dwoma schematami leczenia, natomiast brak jest informacji czy pacjent choruje na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19. Z uwagi na fakt, że pacjent przechodził leczenie protokołem IntReALL SR SIB można przypuszczać że pacjent nie posiada chromosomu Philadelphia, ponieważ wg protokołu IntReAll 2010 jego obecność stanowi kryterium wykluczenia chorego. Natomiast w otrzymanych informacjach analitycy nie zidentyfikowali przesłanek świadczących o tym z jakiego typu komórek rozwinął się ALL u pacjenta. Ze względu na mechanizm działania leku pacjenci bez ekspresji antygenu CD19 prawdopodobnie nie odnoszą korzyści ze stosowania leku, więc można podejrzewać, że rozpoznanie u pacjenta odpowiada w tym zakresie wskazaniu rejestracyjnemu.

Zakładając że wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym dla Blincyto wskazaniem „monoterapia 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 (...)”, dla którego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna we wnioskowanym wskazaniu.

W swojej opinii prof. dr hab. n. med. J. Styczyński określa relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jako „bardzo wysoką” w oparciu o doświadczenia własne z kilkoma pacjentami oraz literaturę.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
1 cykl leczenia (12x ampulka à 38,5 µg)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Blincyto jest refundowany dla osób dorosłych ≥ 18 lat w ramach programu lekowego „B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” Cena hurtowa brutto wynosi 11 328,14 zł (za 1 opakowanie: 1 fiolka proszku + 1 fiolka roztworu).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel). Z powodu braku danych odnośnie kosztów powyższej terapii odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

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

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, populację docelową stanowią „około 20-30 pacjentów rocznie”.

Na podstawie opinii eksperta przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 20-30 osób.

Koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (1 cykl) produktem Blincyto (blinatumomab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 20 do 30 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED] netto do [REDACTED] netto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wpływ na wydatki NFZ

	Min	Max	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	20	30	Opinia konsultanta
Koszt netto za opakowanie (fiolka à 38,5 µg)	[REDACTED]	[REDACTED]	Obliczenia własne
Koszt netto całkowitej terapii (1 cykl, 12 ampułek) w przeliczeniu na 1 pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	Zgodnie z wnioskiem
Wydatki netto płatnika 3 miesięcznej terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	Obliczenia własne

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- The portal for rare diseases and orphan drugs <https://www.orpha.net/>
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.07.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne – amerykańskie NCCN 2019A i NCCN 2019B, kanadyjskie AHS 2016 oraz polskie PTOK 2013.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej w populacji pediatrycznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019A (USA)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (dokument opisuje populację pacjentów dorosłych, oraz nastolatków od 15 r.ż.) Poniżej przedstawiono jedynie wytyczne dotyczące grupy ogólnej grupy pacjentów, bez podziału na wiek. Postępowanie w <u>opornej lub nawrotowej ALL</u> Ph(-)</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-ALL <ul style="list-style-type: none"> ○ Blinatumomab (kategoria I) ○ Inotuzumab ozogamycyny (kategoria I) ○ Tisagenlecleucel (pacjenci poniżej 26 roku życia z opornością lub min. 2 nawrotami choroby); • T-ALL <ul style="list-style-type: none"> ○ Nelarabina ○ Nelarabina, etopozyd, cyklofosfamid (młodzi i sprawni pacjenci); • B-ALL lub T-ALL <ul style="list-style-type: none"> ○ schemat hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, pegaspargaza zamiennie z wysokimi dawkami metotretksatu i cytarabiny); ○ iniekcje liposomalnej postaci siarczanu winkrystyny; ○ klofarabina ○ schematy zawierające klofarabinę np. klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd; ○ schemat MOpAD (metotretksat, winkrystyna, pegaspargaza, deksametazon, z rytuksymabem dla CD20+) ○ schematy zawierające fludarabinę (FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, G-CSF ± idarubicyna; FLAM: fludarabina, cytarabina, mitoksantron); ○ schematy zawierające cytarabinę (np. wysokie dawki cytarabiny, idarubicyna, metotretksat); ○ schematy zawierające kombinację związków alkilujących (np. etopozyd, ifosfamid, mitoksantron); <p><i>Siła zaleceń:</i> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1) <i>Konflikt interesów:</i> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów</p>
NCCN 2019B (USA)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną (panel ekspertów włącza do populacji rozpatrywanej pacjentów do 18 rż., oraz populację nastolatków i młodych dorosłych do 30 rż. leczonych w warunkach pediatrycznych) Postępowanie w <u>opornej lub nawrotowej ALL</u> Ph(-):</p> <ul style="list-style-type: none"> • blinatumomab (jeśli B-ALL) • tisagenlecleucel (pacjenci poniżej 26 roku życia z B-ALL opornym lub min. 2 nawrotami choroby)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć badania kliniczne dla nawrotowego/opornego B-ALL z celowaną terapią na CD19, CD22 lub inny antygen; lub badania z humanizowanym lub ludzkim domenami CAR wiążącymi komórki T • chemioterapia UKALL R3 • schemat COG AALL01P2 • schemat ALL-REZ BFM 90 • schemat COG AALL07P2 • schematy zawierające kłofarabinę np. kłofarabina, cyklofosamid, etopozyd • schematy zawierające fludarabinę (FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, G-CSF ± idarubicyna) • schematy w oparciu o wysokie dawki cytarabiny (np. wysoka dawka cytarabiny, L-asparaginaza). <p>T-ALL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy zawierający nelarabinę, np. nelarabina, etopozyd, cyklofosamid • schematy zawierające bortezomib, np. bortezomib, winkrystyna, doksorubicyna, pegaspargaza i prednizonu lub deksametazon • UKALL R3 blok 1: deksametazon, mitoksantron, pegaspargaza i winkrystyna • BFM zintensyfikowany Blok 1: wysoka dawka metotreksatu, wysoka dawka cytarabiny, deksametazon, winkrystyncz pegaspargaza i syklofosamid, <p><i>Siła zaleceń:</i> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1) <i>Konflikt interesów:</i> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów</p>
<p>AHS 2016 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne zawierają rekomendację w oparciu o konsensus zespołu Alberta Provincial Hematology Tumour Team Niezależnie od potencjalnych barier w stosowaniu protokołu pediatrycznego, zaleca się, aby wszyscy pacjenci z <u>grupy wiekowej młodzieży i młodych dorosłych (15-35/40 rż.)</u> byli leczeni protokołem pediatrycznym. Wytyczne podają schematy które w ramach indukcji obejmują podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmodyfikowany protokół DFCI 91-01: winkrystyna, prednizon, doxorubicyna, metotreksat, cytarabina; - zmodyfikowany protokół NCIC DFCI AL.4: winkrystyna, prednizon, doxorubicyna, metotreksat, leukoworyna, asparaginaza E. coli, cytarabina, hydrokortyzon; - zmodyfikowany PMH DFCI 91-01/AL.4: winkrystyna, prednizon, doxorubicyna, metotreksat, leukoworyna, asparaginaza E. coli, cytarabina, hydrokortyzon. <p>Pacjenci ze współistniejącymi chorobami, którzy uważają się za niekwalifikujących się do pełnego protokołu, mogą wymagać modyfikacji w celu zminimalizowania toksyczności.</p> <p>Wytyczne w podsumowaniu zaleceń leczenia <u>opornej ALL</u> (nie podano rozgraniczenia na grupy wiekowe) opisują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu powinni być leczeni schematem chemioterapii reindukcyjnej bez oporności krzyżowej lub immunoterapią jeśli jest dostępna; - immunoterapia zalecana jest dla pacjentów u których nie powiodło się leczenie dwoma schematami chemioterapii; - u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu należy rozważyć allo-HSCT. <p>Dodatkowo wytyczne w rekomendacjach opisują, że u pacjentów z trwałym MRD powinno rozważyć się intensyfikację leczenia alloSCT, dodatkową chemioterapią lub blinatumomabem.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Nie wskazano. W metodologii opisano że wytyczne powstały na bazie przeglądu literatury w bazie PubMed, (badania kliniczne, wytyczne praktyki, przeglądy systematyczne i metaanalizy)</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące m.in. ostrych białaczek limfoblastycznych Ze względu na małą liczbę chorych oraz brak badań randomizowanych, nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia 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 indukcji II obejmuje podanie złożonej chemioterapii – w wytycznych wymieniono następujące schematy (<55 r.ż.):</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>Istotnym elementem terapii chorych na ALL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane.</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> <p><i>Siła zaleceń:</i> nie wskazano. <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>
<p>SKróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, allo-HSCT - allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, B-ALL – ALL z komórek B, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, T-ALL – ALL z komórek T,</p>	

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019A opisujących leczenie pacjentów od 15 r.ż. z oporną lub nawrotową B-ALL bez chromosomu Philadelphia, wśród terapii wskazano: blinatumomab, tisagenlecleucel (do 26 r.ż.) lub inotuzumab ozogamicyny. Natomiast w dokumencie NCCN 2019B opisującym populację pediatryczną w opornej lub nawrotowej B-ALL bez obecności chromosomu Philadelphia wskazano na terapię blinatumomabem lub tisagenlecleucelem (do 26 r.ż.). Kanadyjskie wytyczne AHS 2016 w rekomendacjach wskazują na immunoterapię u pacjentów u których nie powiodło się leczenie dwoma schematami chemioterapii, a także, że u pacjentów z trwałym MRD powinno rozważyć się intensyfikację leczenia alloSCT, dodatkową chemioterapią lub blinatumomabem (rekomendacje bez wskazania na wiek pacjentów). Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują, że brak jest powszechnie obowiązujących standardów leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (wytyczne wydane przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA).

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 13. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Interwencje stosowane obecnie	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia (trzeciej linii czwartej linii), jeśli możliwa • Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (drugie, trzecie), jeśli możliwe <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab • Inotuzumab ozogamicin (jeśli możliwy, ze względu na immunofenotyp komórek białaczkowych CD22) <ul style="list-style-type: none"> • Limfocyty modyfikowane CAR-T, jeśli możliwe
Interwencje najtańsze	„Pomając konwencjonalną chemioterapię (która nie zawsze jest już możliwa, bo pacjent nie jest w stanie wytrzymać jej toksyczności), to blinatumomab może okazać się najtańszą technologią”
Interwencje najskuteczniejsze	„Blinatumomab. Uzyskanie CR lub częściowej CR z oporną/nawrotową ALL sięga 60-80%”
Interwencje rekomendowane	„Blinatumomab jest lekiem dedykowanym w leczeniu ALL z obecnością MRD jako terapia pomostowa przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych lub ją zastępującą lub jako terapia MRD po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Na podstawie wytycznych klinicznych oraz rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu jako komparator przyjęto produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel).

Inotuzumabu ozogamicyny nie uwzględniono jako komparatora z uwagi na brak rejestracji do stosowania u pacjentów pediatrycznych.

Kymriah (tisagenlecleucel):

Przedstawione dane dotyczące skuteczności produktu Kymriah pochodzą z ChPL produktu leczniczego.

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.

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

Najważniejsze dane wyjściowe dotyczące pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którym podano infuzję są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. 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 pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli całkowitego wskaźnika remisji (ang. overall remission rate, ORR) w ciągu 3 miesięcy po infuzji, określanego przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC), na podstawie czasu trwania remisji (ang. duration of remission, DOR) oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą (ang. complete remission, CR) lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. incomplete blood count recovery, CRi) z minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) wynoszącą <0,01% w cytometrii przepływową (MRD-ujemni). ORR obejmował CR i CRi.

Wyniki tego badania w zakresie skuteczności, patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Badanie B2202: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B

Pierwszorzędowy 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^{3,6}, 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	N=92	N=75
Przeżycie całkowite (OS)⁸		
% 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 pełna regeneracja 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.”

12. Piśmiennictwo

Badania

- von Stackelberg 2016** Von Stackelberg A, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34:4381-9
- Gore 2018** Gore L, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018;8(9):80.

Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2019A** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 2.2019 – May 15, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf (ostatni dostęp: 23.07.2019)
- NCCN 2019B** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2020 – May 30, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf (ostatni dostęp: 23.07.2019)
- AHS 2016** Alberta Health Services. Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Practice Guideline LYHE-005 Version 1 (July 2016) <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf> (ostatni dostęp: 23.07.2019)
- PTOK 2013** Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Str: 813-22. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_16_Ostre_bialaczki_limfoblastyczne_i_chloniaki_limfoblastyczne_20130301.pdf (ostatni dostęp: 23.07.2019)

Pozostałe publikacje

- ChPL Blincyto** Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto, 26.02.2019 (data dostępu: 02.07.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL Kymriah** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah 19.09.2018 (data dostępu: 05.07.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf
- Golicki 2010** Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 2010 (13), 2: 289-297.
- Obwieszczenie MZ** Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 51)
- OT.422.6.2019** Bespona (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.6.2019 (Data ukończenia: 6 lutego 2019 r.) <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o650.htm> (ostatni dostęp: 24.07.2019)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1025
#2	(acute lymphoblastic leukemia)	2921
#3	(blinatumomab) OR (blincyto)	63
#4	(#1 or #2) and #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews and Trials	56

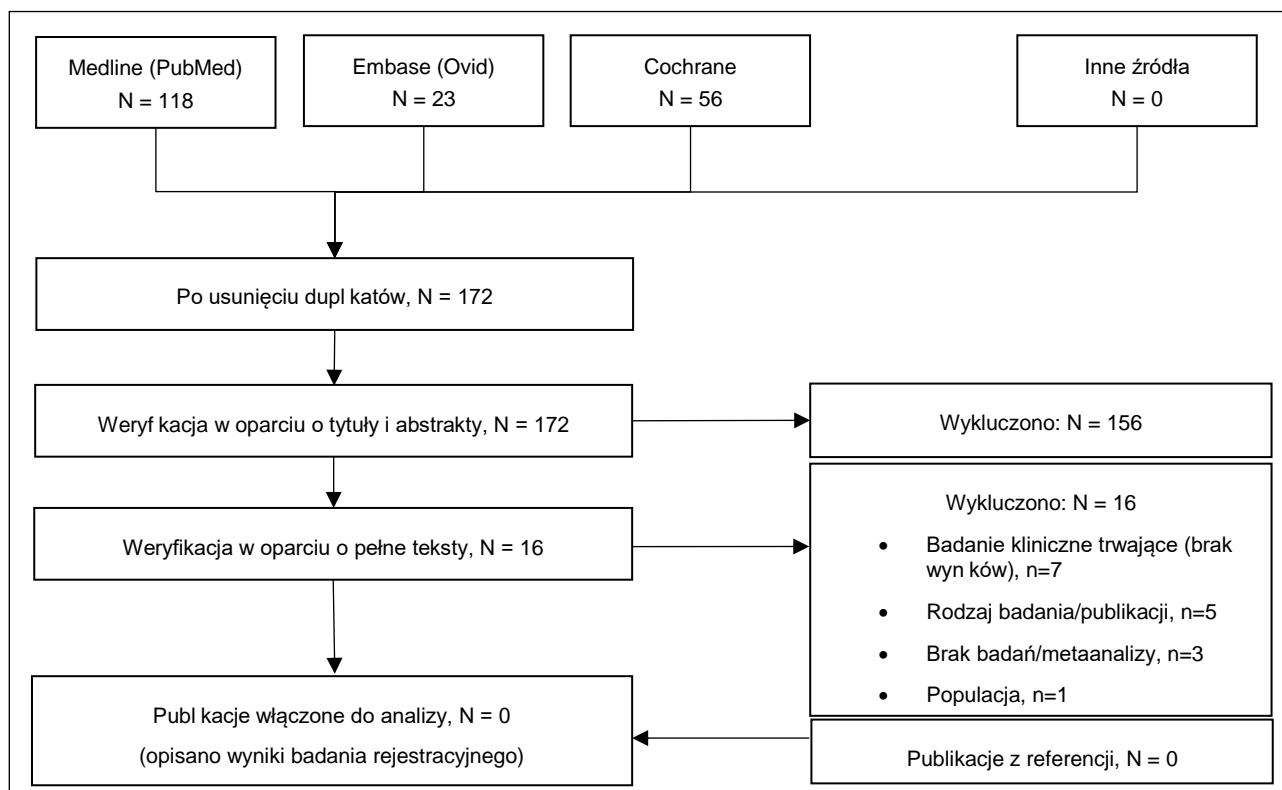
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#13	Search (#7) AND #6 Filters: Publication date from 2016/01/01; Humans; Polish; English	118
#12	Search (#7) AND #6 Filters: Humans; Polish; English	183
#11	Search (#7) AND #6 Filters: Polish; English	260
#10	Search (#7) AND #6 Schema: all Filters: Polish	0
#9	Search (#7) AND #6 Filters: Polish	0
#8	Search (#7) AND #6	269
#7	Search ((blinatumomab) OR blincyto) OR #2	357
#6	Search (acute lymphoblastic leukemia) OR #5	40610
#5	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	27363
#2	Search "blinatumomab" [Supplementary Concept]	167

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp acute lymphoblastic leukemia/	47780
2	acute lymphoblastic leukemia.ab,kw,ti.	33865
3	1 or 2	53257
4	(blincyto or blinatumomab).ab,kw,ti.	717
5	exp blinatumomab/	1277
6	4 or 5	1349
7	3 and 6	873
8	limit 7 to (human and (english or polish) and yr="2016" and (article or article in press))	23

13.2. Diagramy selekcji badań



Lista badań wykluczonych na podstawie pełnych tekstów

Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Aldoss I.; Song JY. Extramedullary relapse of KMT2A(MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia with lineage switch following blinatumomab. Blood 05 2018;131(22):2507	Opis przypadków
Burki TK. Blinatumomab significantly improves overall survival. The Lancet. Oncology 04 2017;18(4):e203	Typ publikacji
de Zwart, V; Gouw, SC; Meyer-Wentrup, FAG Antibody therapies for lymphoma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(1):	Brak włączonych badań w populacji dziecięcej
Franca R.; Favretto D.; Granzotto M., et al. Epratuzumab and Blinatumomab as Therapeutic Ant bodies for Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Perspectives. Current medicinal chemistry 2017;24(11):1050-1065	Brak włączonych badań w populacji dziecięcej
Gore L.; Locatelli F.; Zugmaier G., et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood cancer journal 08 2018;8(9):80	Typ badania
Jabbour E.; Short NJ.; Jorgensen JL., et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer 01 2017;123(2):294-302	Populacji dorosłych pacjentów
Mejstříková E.; Hrusak O.; Borowitz MJ., et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. Blood cancer journal 12 2017;7(12):659	Opis przypadków
Ueda M.; de Lima M.; Caimi P., et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. Bone marrow transplantation 09 2016;51(9):12	Opis przypadków
Yu J.; Wang W.; Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis. Hematology (Amsterdam, Netherlands) Dec 2019;24(1):199-207	Brak włączonych badań w populacji dziecięcej
EUCTR2014-002476-92-IT, EUCTR2016-001935-12-DE, NCT02101853, NCT02393859, NCT03117751, NCT03643276, NCT03914625	badania trwające, brak wyników