



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Blincyto (blinatumomab)

we wskazaniu:

ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.61.2019

Data ukończenia: 2 sierpnia 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 przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
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 krwiotwórczych 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	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	15
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do opracowania	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	30
13. Załączniki.....	31
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31
13.2. Diagramy selekcji badań	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego: 24.07.2019 r.,
PLD.46434.2899.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiolka à 38,5 µg
- Wnioskowane wskazanie:
ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (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 (3 cykle leczenia – 84 ampułki): ██████████ netto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.2899.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 24.07.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta w wieku 35 lat, u którego początek choroby datuje się na czerwiec 2006 r., CR uzyskano w sierpniu 2006 r., a wznowa choroby nastąpiła w lipcu 2018 r. W leczeniu wznowy stosowano schematy: FLAG-Ida, leczenie pomostowe blinatumomabem, po leczeniu blinatumomabem wykonano allo-SCT po kondycjonowaniu TBI/Eto/Cy/ATG. Aktualnie występuje choroba resztkowa na poziomie fenotypowym 0,07%, co oznacza ryzyko szybkiego, kolejnego nawrotu.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r., blinatumomab jest refundowany w ramach programu lekowego B.65. *Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)*. Termin wejścia w życie przedmiotowego programu lekowego to również 1 lipca 2019 r.

Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu *BCR-ABL* i/lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:

- 1) Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję

Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:

- a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,
- b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
- c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby.

- 2) Świadczeniobiorcy ze wznową hematologiczną choroby

Wznowa hematologiczna definiowana jest jako wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:

- a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,
- b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
- c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji tj. stanu, w którym żaden z powyższych warunków nie był spełniony,

- 3) Świadczeniobiorcy zakwalifikowani wcześniej do leczenia w ramach niniejszego PL i wyłączeni czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami ChPL, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni).

W ramach ww. programu lekowego refundowany jest również dazatynib w ALL dorosłych z obecnością chromosomu Filadelfia.

Należy mieć na uwadze, że jedno z aktualnych wskazań rejestracyjnych dla leku Blinicyto zawiera zapis o wymogu stwierdzenia u pacjenta minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) większej lub równej 0,1%. Warunek ten nie był uwzględniony w treści wskazania rejestracyjnego w chwili wydania opinii AOTMiT w 2017 r. Analizowany wniosek dotyczy pacjenta z MRD na poziomie 0,07%, stąd można wnioskować, iż analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

Z odnalezionych wytycznych wynika, że ewentualnym komparatorem mógłby być inotuzumab ozogamycyny (produkt leczniczy Besponsa), jednak pod warunkiem, że pacjent posiada ekspresję antygenu CD22, gdyż taki zapis znajduje się we wskazaniu rejestracyjnym.

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. Ostra białaczka limfoblastyczna może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, 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.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, II fazy, na podstawie, którego dnia 15.11.2018 roku zarejestrowano dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), dodatkowe wskazanie – leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$ (badanie BLAST opisane w publikacji *Gokbuget 2018*). W badaniu BLAST uczestniczyli dorośli pacjenci z pierwszą lub kolejną całkowitą remisją hematologiczną ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia z minimalną chorobą resztkową.

Mediana wieku wyniosła 45 lat (zakres: 18-76 lat). W momencie włączenia do badania minimalna choroba resztkowa mieściła się w zakresie: od $\geq 10^{-1}$ do <1 ($\geq 10\%$ do <1) u 9 osób (8%), od $\geq 10^{-2}$ do $<10^{-1}$ ($\geq 1\%$ do $<10\%$) u 45 osób (39%), od $\geq 10^{-3}$ do $<10^{-2}$ ($\geq 0,1\%$ do $<1\%$) u 52 osób (45%), $<10^{-3}$ ($<0,1\%$) u 3 osób (3%), znajdowało się poniżej dolnej granicy oznaczalności lub było nieznanne u 2 osób (2%). Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów znajdowało się w pierwszej, natomiast 35% pacjentów znajdowało się w drugiej lub kolejnej całkowitej remisji hematologicznej. Ogółem, 76 pacjentów przeszło allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych podczas całkowitej remisji po 1. cyklu leczenia (27 os.), po 2. cyklu leczenia (36 os.) lub po 3./4. cyklu leczenia (13 os.).

Odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej:

Spśród 113 pacjentów wziętych pod uwagę w analizie tego punktu końcowego, 88 osób (78%) osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem. Dolna granica 95% przedziału ufności (69%; 85%) była wyższa niż 44% co potwierdza hipotezę z badania. Dwóch dodatkowych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 2. cyklu leczenia blinatumomabem. Żaden dodatkowy pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 3. i 4. cyklu leczenia blinatumomabem.

Analiza została przeprowadzona na 103 pacjentach z całkowitą remisją hematologiczną oraz minimalną chorobą resztkową na poziomie $>10^{-3}$ na początku trwania badania wykazała, że 91 osób (88%) osób osiągnęło jakąkolwiek odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej, włączając w to 82 pacjentów (80%, 95%CI: 71%; 87%) z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 1. cyklu leczenia blinatumomabem.

Odsetki pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej były podobne: między osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej $\geq 10^{-2}$, a osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej $<10^{-2}$ oraz między osobami w pierwszej całkowitej remisji hematologicznej, a osobami z późniejszą całkowitą remisją hematologiczną.

Przeżycie wolne od hematologicznego nawrotu choroby oraz przeżycie całkowite:

Estymator Kaplan-Meier'a dla przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby w 18. miesiącu obserwacji po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem wyniósł 54% (95%CI: 33%; 70%). Wyniki były podobne niezależnie od cenzorowania względem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych po leczeniu blinatumomabem oraz chemioterapii. Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 18,9 miesiąca (95%CI: 12,3; 35,2) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,9 miesięcy.

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 11,0 miesięcy wśród pacjentów z kolejną całkowitą remisją hematologiczną w porównaniu do 24,6 miesięcy wśród osób z pierwszą całkowitą remisją hematologiczną (*unadjusted* HR=2,09 (95%CI: 1,26; 3,48), $p=0,004$). Pacjenci z pierwszą całkowitą remisją hematologiczną mieli również lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów z kolejną całkowitą remisją hematologiczną.

Czterdzieści osiem spośród 110 pacjentów pozostaje w całkowitej remisji hematologicznej (36 osób po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych), u 38 pacjentów odnotowano wznowę podczas trwania całkowitej remisji hematologicznej, a 24 osoby zmarły podczas trwania całkowitej remisji hematologicznej (20 osób po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych). Mediana trwania remisji hematologicznej nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesiąca (95%CI: 19,8; nie do oszacowania) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,0 miesięcy.

W całej populacji z badania (116 osób) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesięcy (95%CI: 19,2; nie do oszacowania).

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych:

Spośród 110 pacjentów, 74 osoby (67%) przeszły allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w przetrwałej remisji po leczeniu blinatumomabem. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów, którzy przeszli przeszczep, byli w wieku powyżej 35 lat, a mediana wieku wyniosła 42,5 lata (zakres: 18; 67 lat).

Dziewięciu z 36 pacjentów (25%) bez allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz bez chemioterapii po leczeniu blinatumomabem pozostaje w całkowitej remisji hematologicznej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (zakres: 2,8; 41,6 miesięcy), podczas gdy 36 z 74 pacjentów (49%) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych pozostaje w remisji.

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną stosowania blinatumomabu w ocenianym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Wskazano, że każdy ze 116. pacjentów, którzy rozpoczęli 1 cykl leczenia blinatumomabem, doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Podczas cyklu 2., 3. i 4., odpowiednio 85%, 79% oraz 75% leczonych pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Ogółem, 33% pacjentów miało zdarzenie niepożądane 3. stopnia ciężkości, a 27% zdarzenie 4. stopnia ciężkości.

Zgodnie z opinią badaczy 29% zdarzeń niepożądanych 3. stopnia ciężkości oraz 22% zdarzeń niepożądanych 4. stopnia ciężkości było związanych z zastosowanym leczeniem.

Sześćdziesięciu jeden pacjentów (53%) doświadczyło neurologicznego zdarzenia niepożądanego jakiegokolwiek stopnia. Odnotowano mniejszą tendencję do występowania zdarzeń niepożądanych tego typu z cyklu na cykl leczenia – 1. cykl – 47%, 2. cykl – 24%, 3. cykl – 15%, 4. cykl – 15%. Neurologiczne zdarzenia niepożądane zostały rozwiązane u 59 pacjentów (97%) z jakimkolwiek stopniem ciężkości oraz u wszystkich pacjentów z neurologicznym zdarzeniem niepożętym 3. lub 4. stopnia ciężkości. Większość pacjentów, u których wystąpiło neurologiczne zdarzenie niepożętym 3. lub 4. stopnia ciężkości podjęło dalsze leczenie blinatumomabem.

Trzydziestu sześciu pacjentów (31%) miało przerwę w przyjmowaniu blinatumomabu spowodowaną zdarzeniami niepożętymi związanymi z leczeniem – głównie zdarzeniami neurologicznymi oraz grypopodobnymi.

U 4 pacjentów (3%) odnotowano zespół uwalniania cytokin (u 2 pacjentów było to zdarzenie niepożętym 1. stopnia, natomiast u 2 pacjentów 3. stopnia). Wszystkie przypadki zostały odnotowane podczas pierwszego cyklu leczenia blinatumomabem.

W trakcie trwania leczenia blinatumomabem odnotowano dwa zdarzenia niepożętym zakończone zgonem pacjenta. Oba wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia: atypowe zapalenie płuc z zakażeniem wirusem grypy H1N1 (uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem) oraz krwotok podtwardówkowy (uznany przez badacza ze niezwiązany z zastosowanym leczeniem).

W okresie po zakończeniu leczenia blinatumomabem odnotowano cztery zdarzenia niepożętym zakończone zgonem.

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

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożętym 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%).

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 Besponsa

Koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Blincyto (blinatumomab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 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.

W europejskich wytycznych ESMO 2016 wymienia się blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny jako opcje terapeutyczne w leczenie opornej/nawrotowej ALL, wskazując jednocześnie, że brak jest standardowej terapii reindukcyjnej, a konsensus odnosi się jedynie do ogólnych zasad terapii.

W protokole PALG 2018, u pacjentów z B-ALL, u których doszło do nawrotu choroby jako opcję wymienia się blinatumomab. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1. cyklem. Kolejnym lekiem wymienionym w protokole, który można zastosować u pacjentów z nawrotową B-ALL, ale z ekspresją CD22 na $> 0\%$ blastów jest inotuzumab ozogamycyny.

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 jako komparator przyjęto produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Blinicyto (blinatumomab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph- – leczenie choroby resztkowej (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 Blinicyto (blinatumomab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph- – leczenie choroby resztkowej (ICD 10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta w wieku 35 lat, u którego początek choroby datuje się na czerwiec 2006 r., CR uzyskano w sierpniu 2006 r., a wznowa choroby nastąpiła w lipcu 2018 r. W leczeniu wznowy stosowano schematy: FLAG-Ida, leczenie pomostowe blinatumomabem, po leczeniu blinatumomabem wykonano allo-SCT po kondycjonowaniu TBI/Eto/Cy/ATG. Aktualnie występuje choroba resztkowa na poziomie fenotypowym 0,07%, co oznacza ryzyko szybkiego kolejnego nawrotu.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r., 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 dorosłych 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). Termin wejścia w życie przedmiotowego programu lekowego to również 1 lipca 2019 r.

Należy mieć na uwadze, że jedno z aktualnych wskazań rejestracyjnych dla leku Blinicyto zawiera zapis o wymogu stwierdzenia u pacjenta minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) większej lub równej 0,1%. Warunek ten nie był uwzględniony w treści wskazania rejestracyjnego w chwili wydania opinii AOTMiT w 2017 r. Analizowany wniosek dotyczy pacjenta z MRD na poziomie 0,07%, stąd można wnioskować, iż analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

Produkt leczniczy Blinicyto nie był oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast był oceniany w zbliżonym wskazaniu.

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 Blinicyto (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 Blinicyto (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 2017 r. 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 Blinicyto (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 Blinicyto (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”.

Należy mieć na uwadze, że jedno z aktualnych wskazań rejestracyjnych dla leku Blinicyto zawiera zapis o wymogu stwierdzenia u pacjenta minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) większej lub równej 0,1%. Warunek ten nie był uwzględniony w treści wskazania rejestracyjnego w chwili wydania opinii AOTMiT w 2017 r. Analizowany wniosek dotyczy pacjenta z MRD na poziomie 0,07%, stąd można wnioskować, iż analizowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

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. Ostra białaczka limfoblastyczna może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego 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. Sześćdziesiąt procent przypadków ALL wykrywanych jest u osób <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%).

[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, bladeści 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, błądź, 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 zaciwienie 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 twarzewego, 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 indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, 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 (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. Ostra białaczka limfoblastyczna cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (ang. *complete remission*, 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 (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT).

[Źródło: OT.422.6.2019]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka	Blinicyto 38,5 µg, proszek do sporządzania koncentratu i roztwór 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 z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej					
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. 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. 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.).					
		Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Masa ciała pacjenta	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 mikrogramów/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 leczenia					
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 limfocyty 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 limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.					

Źródło: ChPL Blinicyto, zlecenie MZ

4.2.2. 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. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2018
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 z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu

	<p>CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. <i>minimal residual disease</i>, 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>
Status leku sierocego	TAK – ostra białaczka limfoblastyczna (EU/3/09/650)
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, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o650.htm>

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

W związku z brakiem opinii ekspertów klinicznych nie było możliwe określenie istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania blinatumomabu u pacjentów dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia z minimalną chorobą resztkową, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.07.2019 r. W wyszukiwaniu ograniczono zakres czasu publikacji od 2016 (data od momentu przeprowadzenia przeglądu w AWA Blincyto z 2016 roku – przejrzano publikacje wykluczone z wniosku refundacyjnego dotyczącego leku Blincyto, pod kątem ewentualnej możliwości włączenia do niniejszego opracowania). Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia z minimalną chorobą resztkową po leczeniu wznowy choroby.

Interwencja: blinatumomab.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: punkty końcowe istotne klinicznie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, przeglądu systematyczne bez metaanalizy, badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną, badania eksperymentalne i obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

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

6.2. Opis badań włączonych do opracowania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, II fazy, na podstawie, którego dnia 15.11.2018 roku zarejestrowano dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), dodatkowe wskazanie – leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$ (badanie BLAST opisane w publikacji *Gokbuget 2018*). W badaniu BLAST uczestniczyli dorośli pacjenci z pierwszą lub kolejną całkowitą remisją hematologiczną ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia z minimalną chorobą resztkową.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowy opis badania.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BLAST</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Research (Munich), GmbH</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoramienne, • wieloośrodkowe, • II fazy. <p><u>Interwencja:</u> Blinatumomab podawany we wlewie ciągłym $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{doba}$ – w maksymalnie 4. cyklach (długość cyklu: 4 tygodnie; długość przerwy pomiędzy cyklami: 2 tygodnie). Pacjenci mogli przejść allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w każdym momencie trwania badania po 1 cyklu leczenia blinatumomabem.</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> data odcięcia dla wyników to 5 sierpnia 2015 roku, kiedy wszyscy pacjenci ukończyli co najmniej 18 miesięczny okres obserwacji lub przerwali udział w badaniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych B, • pierwsza lub kolejna całkowita remisja hematologiczna, • przetrwała lub nowopowstała minimalna choroba resztkowa (na poziomie $\geq 10^{-3}$) po co najmniej 3 cyklach intensywnej chemioterapii. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza bezpieczeństwa (populacja <i>intent-to-treat</i>): 116 os., • analiza skuteczności – liczba pacjentów wziętych pod uwagę zależała od poszczególnych, rozpatrywanych punktów końcowych. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 1 cyklu leczenia (liczba pacjentów wzięta pod uwagę przy ocenie tego punktu końcowego: 113 os. – wykluczono pacjentów z brakiem wyników z centralnej oceny minimalnej choroby resztkowej oraz pacjentów, u których wynik nie osiągnął 10^{-4}), • ogólna odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej (liczba pacjentów wzięta pod uwagę przy ocenie tego punktu końcowego: 103 os. – dodatkowo wykluczono pacjentów bez całkowitej remisji hematologicznej oraz pacjentów z minimalną chorobą resztkową na poziomie $\leq 10^{-3}$). <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od hematologicznego nawrotu choroby (ang. <i>hematologic relapse-free survival</i>, RFS) w 18. miesiącu od momentu rozpoczęcia leczenia blinatumomabem (liczba pacjentów wzięta pod uwagę przy ocenie tego punktu końcowego: 110 os. – dodatkowo wykluczono pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia oraz z liczbą blastów w szpiku kostnym $\geq 5\%$ w momencie rozpoczęcia badania)*, • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>), • czas trwania remisji hematologicznej, • zdarzenia niepożądane.

* podczas oceny przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby dane były cenzorowane do czasu allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub do czasu rozpoczęcia chemioterapii po leczeniu blinatumomabem, w celu oceny pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do przeszczepu (przeprowadzono również analizę wrażliwości bez cenzorowania pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu oraz, którzy rozpoczęli chemioterapię po leczeniu blinatumomabem).

6.2.1. Ograniczenia

- Wskazanie ze zlecenia MZ jest szersze niż stan kliniczny pacjenta opisanego w załączniku do zlecenia. Pomimo, że badanie dotyczy leczenia choroby resztkowej blinatumomabem pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B bez obecności chromosomu Filadelfia, jedynie 3 pacjentów ma poziom minimalnej choroby resztkowej na poziomie $< 0,1\%$, który odpowiada pacjentowi ze zlecenia: 0,07%. Dodatkowo, pacjenci ci zostali wykluczeni z oceny jednego z punktów końcowych;
- Badanie BLAST jest badaniem II fazy, nie posiada grupy kontrolnej.

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna – badanie BLAST

Mediana wieku wyniosła 45 lat (zakres: 18-76 lat). W momencie włączenia do badania minimalna choroba resztkowa mieściła się w zakresie: od $\geq 10^{-1}$ do < 1 ($\geq 10\%$ do < 1) u 9 osób (8%), od $\geq 10^{-2}$ do $< 10^{-1}$ ($\geq 1\%$ do $< 10\%$) u 45 osób (39%), od $\geq 10^{-3}$ do $< 10^{-2}$ ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) u 52 osób (45%), $< 10^{-3}$ ($< 0,1\%$) u 3 osób (3%), znajdowało się poniżej dolnej granicy oznaczalności lub było nieznanie u 2 osób (2%). Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów znajdowało się w pierwszej, natomiast 35% pacjentów znajdowało się w drugiej lub kolejnej całkowitej remisji hematologicznej. Ogółem, 76 pacjentów przeszło allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych podczas całkowitej remisji po 1. cyklu leczenia (27 os.), po 2. cyklu leczenia (36 os.) lub po 3./4. cyklu leczenia (13 os.).

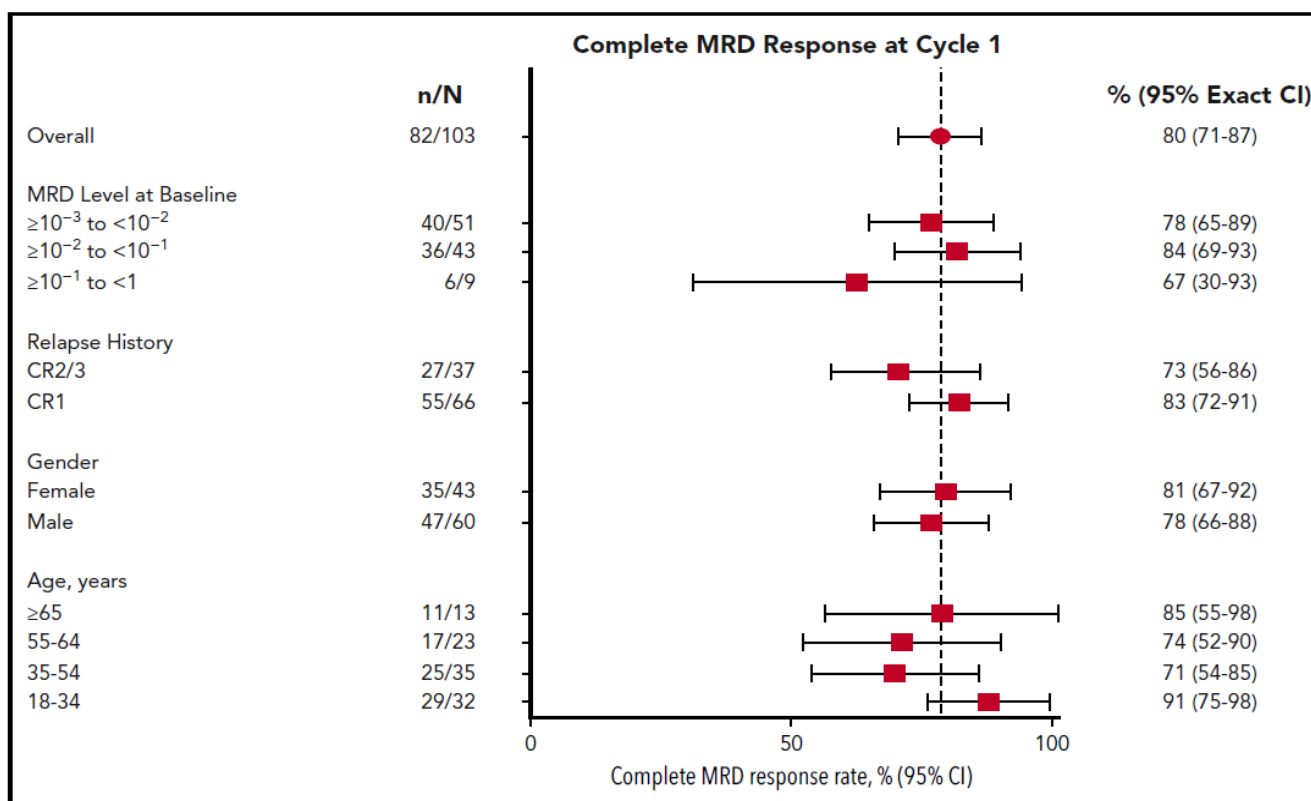
Odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej

Spośród 113 pacjentów wziętych pod uwagę w analizie tego punktu końcowego, 88 osób (78%) osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem. Dolna granica 95% przedziału ufności (69%; 85%) była wyższa niż 44% co potwierdza hipotezę z badania. Dwóch dodatkowych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 2. cyklu leczenia blinatumomabem. Żaden dodatkowy pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 3. i 4. cyklu leczenia blinatumomabem.

Analiza została przeprowadzona na 103 pacjentach z całkowitą remisją hematologiczną oraz minimalną chorobą resztkową na poziomie $> 10^{-3}$ na początku trwania badania wykazała, że 91 osób (88%) osób osiągnęło jakąkolwiek odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej, włączając w to 82 pacjentów (80%, 95%CI: 71%; 87%) z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po 1. cyklu leczenia blinatumomabem.

Odsetki pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej były podobne: między osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej $\geq 10^{-2}$, a osobami z wyjściowym poziomem minimalnej choroby resztkowej $< 10^{-2}$ oraz między osobami w pierwszej całkowitej remisji hematologicznej, a osobami z późniejszą całkowitą remisją hematologiczną.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



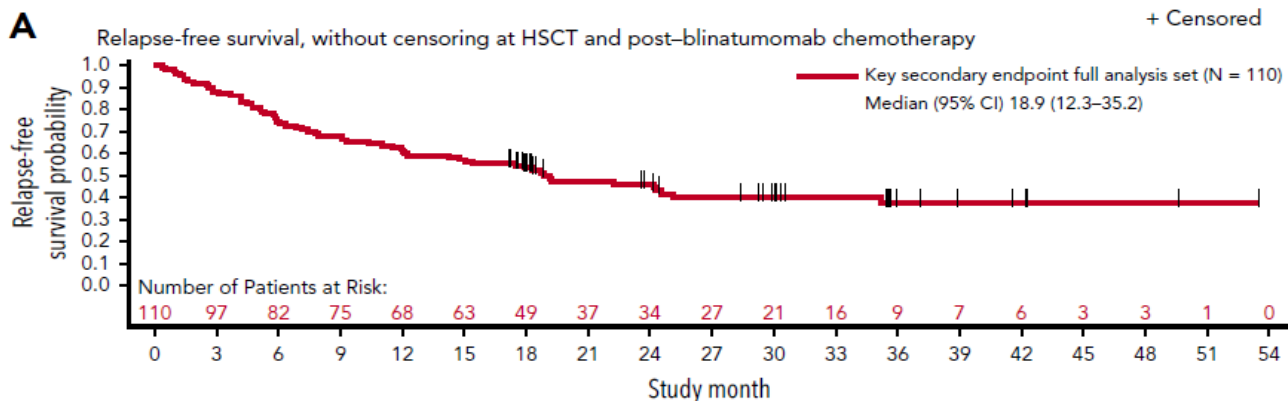
Ryc. 1. Odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej (analiza w populacji obejmującej 103 ze 116 pacjentów włączonych do badania).

Spośród 45 pacjentów w badanej populacji 103 osób, u których odnotowano przerwy w leczeniu blinatumomabem podczas pierwszego cyklu leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, 37 osób (82%) osiągnęło odpowiedź całkowitą w zakresie minimalnej choroby resztkowej.

Przeżycie wolne od hematologicznego nawrotu choroby oraz przeżycie całkowite

Estymator Kaplan-Meier'a dla przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby w 18. miesiącu obserwacji po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem wyniósł 54% (95%CI: 33%; 70%). Wyniki były podobne niezależnie od cenzorowania względem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych po leczeniu blinatumomabem oraz chemioterapii. Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 18,9 miesiąca (95%CI: 12,3; 35,2) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,9 miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



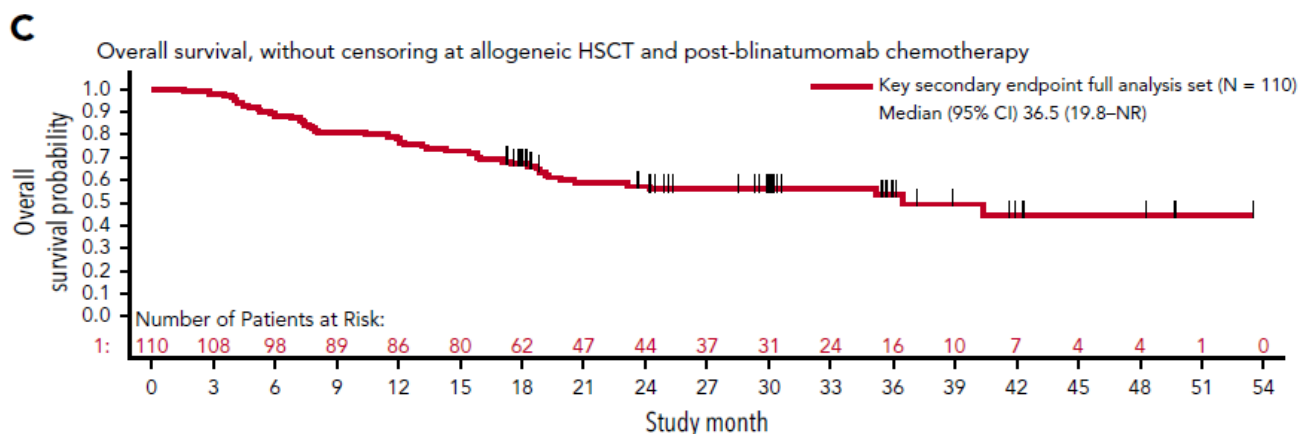
Ryc. 2. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (bez cenzorowania w zakresie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz chemioterapii po leczeniu blinatumomabem)

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 11,0 miesięcy wśród pacjentów z kolejną całkowitą remisją hematologiczną w porównaniu do 24,6 miesięcy wśród osób z pierwszą całkowitą remisją hematologiczną (*unadjusted* HR=2,09 (95%CI: 1,26; 3,48), $p=0,004$). Pacjenci z pierwszą całkowitą remisją hematologiczną mieli również lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów z kolejną całkowitą remisją hematologiczną.

Czterdzieści osiem spośród 110 pacjentów pozostaje w całkowitej remisji hematologicznej (36 osób po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych), u 38 pacjentów odnotowano wznowę podczas trwania całkowitej remisji hematologicznej, a 24 osoby zmarły podczas trwania całkowitej remisji hematologicznej (20 osób po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych). Mediana trwania remisji hematologicznej nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesiąca (95%CI: 19,8; nie do oszacowania) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,0 miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



Ryc. 3. Przeżycie całkowite (bez cenzorowania w zakresie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz chemioterapii po leczeniu blinatumomabem)

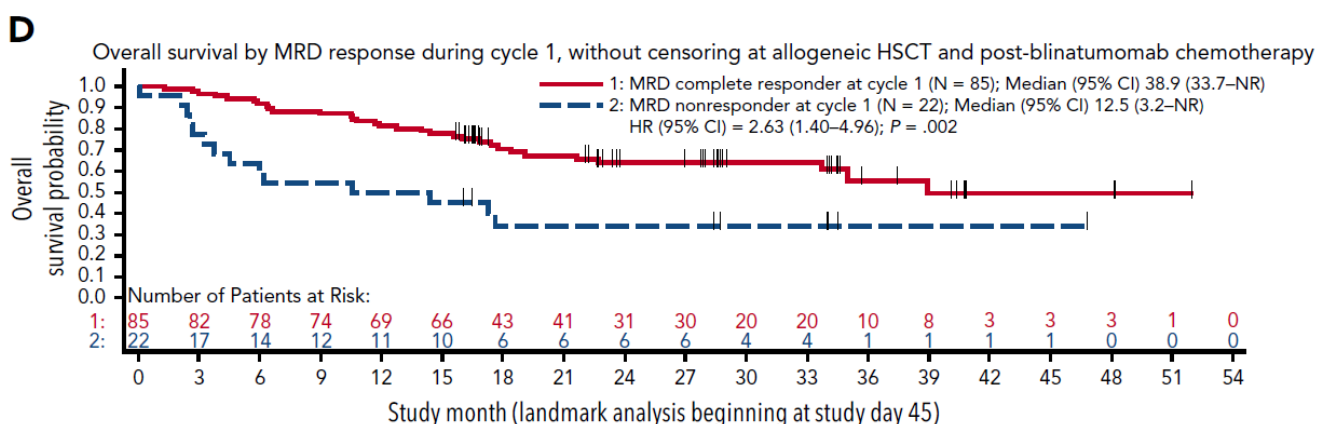
W całej populacji z badania (116 osób) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 36,5 miesiący (95%CI: 19,2; nie do oszacowania).

W opisywanym badaniu przedstawiono również wyniki analizy przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby oraz przeżycia całkowitego z podziałem na wystąpienie lub nie całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej oraz w zależności od liczby całkowitych remisji hematologicznych. Analiza obejmowała przedział czasu od 45. dnia obserwacji danego pacjenta co odpowiada końcowi 1 cyklu podawania blinatumomabu. Z analizy wykluczono 3 pacjentów – 1 osoba ze względu na brak danych w zakresie minimalnej choroby resztkowej oraz 2 osoby ze względu na niewystarczającą czułość testu.

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 23,6 vs 5,7 miesiący ($p=0,002$), odpowiednio w grupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia oraz w grupie pacjentów bez tej odpowiedzi.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 38,9 vs 12,5 miesiąca ($p=0,002$), odpowiednio w grupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią w zakresie minimalnej choroby resztkowej po pierwszym cyklu leczenia oraz w grupie pacjentów bez tej odpowiedzi.

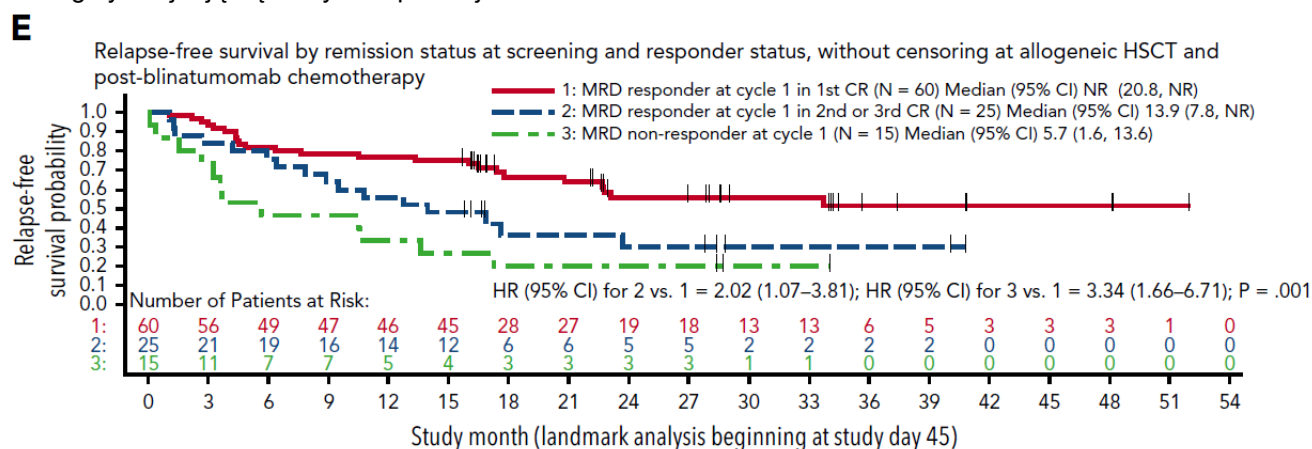
Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



Ryc. 4. Przeżycie całkowite w podziale na osiągnięcie lub nie całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej (bez cenzorowania w zakresie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz chemioterapii po leczeniu blinatumomabem)

Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby wyniosła 13,9 miesiąca wśród pacjentów w drugiej lub kolejnej całkowitej remisji hematologicznej (w momencie rozpoczęcia badania), którzy uzyskali całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej podczas leczenia blinatumomabem. Mediana przeżycia wolnego od hematologicznego nawrotu choroby nie została natomiast osiągnięta w grupie pacjentów w pierwszej całkowitej remisji hematologicznej, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź w zakresie minimalnej choroby resztkowej podczas leczenia blinatumomabem.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



Ryc. 5. Przeżycie całkowite w podziale na ilość osiągniętych całkowitych remisji hematologicznych (w momencie rozpoczęcia badania) oraz na osiągnięcie lub nie całkowitej odpowiedzi w zakresie minimalnej choroby resztkowej (bez cenzorowania w zakresie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz chemioterapii po leczeniu blinatumomabem)

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

Spośród 110 pacjentów, 74 osoby (67%) przeszły allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w przetrwałej remisji po leczeniu blinatumomabem. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów, którzy przeszli przeszczep, byli w wieku powyżej 35 lat, a mediana wieku wyniosła 42,5 lata (zakres: 18; 67 lat).

Dziewięciu z 36 pacjentów (25%) bez allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz bez chemioterapii po leczeniu blinatumomabem pozostaje w całkowitej remisji hematologicznej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (zakres: 2,8; 41,6 miesięcy), podczas gdy 36 z 74 pacjentów (49%) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych pozostaje w remisji.

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną stosowania blinatumomabu w ocenianym wskazaniu.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Badanie BLAST

W analizie bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane obserwowano w trakcie leczenia blinatumomabem oraz 30 dni po zakończeniu leczenia. W przypadku, kiedy pacjent miał mieć allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych w terminie krótszym, niż 30 dni po zakończeniu blinatumomabem, ostatnia wizyta kontrolna, u takich pacjentów z zakresu bezpieczeństwa odbywała się jak najpóźniej to było możliwe, przed rozpoczęciem kondycjonowania pacjenta do przeszczepu. W przypadku zdarzeń niepożądanych obserwowanych w okresie powyżej 30 dni od zakończenia leczenia blinatumomabem, zostawały odnotowane tylko w przypadku kiedy badacz rozważał jego ewentualny związek z leczeniem blinatumomabem.

Wskazano, że każdy ze 116. pacjentów, którzy rozpoczęli 1 cykl leczenia blinatumomabem, doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Podczas cyklu 2., 3. i 4., odpowiednio 85%, 79% oraz 75% leczonych pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Ogółem, 33% pacjentów miało zdarzenie niepożądane 3. stopnia ciężkości, a 27% zdarzenie 4. stopnia ciężkości.

Zgodnie z opinią badaczy 29% zdarzeń niepożądanych 3. stopnia ciężkości oraz 22% zdarzeń niepożądanych 4. stopnia ciężkości było związanych z zastosowanym leczeniem.

Sześćdziesięciu jeden pacjentów (53%) doświadczyło neurologicznego zdarzenia niepożądanego jakiegokolwiek stopnia. Odnotowano mniejszą tendencję do występowania zdarzeń niepożądanych tego typu z cyklu na cykl leczenia – 1. cykl – 47%, 2. cykl – 24%, 3. cykl – 15%, 4. cykl – 15%. Neurologiczne zdarzenia niepożądane zostały rozwiązane u 59 pacjentów (97%) z jakimkolwiek stopniem ciężkości oraz u wszystkich pacjentów z neurologicznym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia ciężkości. Większość pacjentów, u których wystąpiło neurologiczne zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości podjęło dalsze leczenie blinatumomabem.

Trzydziestu sześciu pacjentów (31%) miało przerwę w przyjmowaniu blinatumomabu spowodowaną zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem – głównie zdarzeniami neurologicznymi oraz grypopodobnymi.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Liczba pacjentów – 116 os.		
	Jakiegokolwiek stopień	3. stopień ciężkości	4. stopień ciężkości
Nieneurologiczne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3 % pacjentów			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	116 (100)	38 (33)	31 (27)
Gorączka	103 (89)	9 (8)	0 (0)
Ból głowy	44 (38)	4 (3)	0 (0)
Neutropenia	18 (16)	2 (2)	16 (14)
Leukopenia	8 (7)	5 (4)	2 (2)
Niedokrwistość	7 (6)	4 (3)	1 (1)
Podwyższenie poziomu aminotransperazy alaninowej	7 (6)	2 (2)	4 (3)
Trombocytopenia	6 (5)	2 (2)	3 (3)
Podwyższenie poziomu aminotransperazy asparaginianowej	5 (4)	1 (1)	3 (3)
Neurologiczne zdarzenia niepożądane			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	61 (53)	12 (10)	3 (3)
Drżenie	35 (30)	6 (5)	0 (0)
Afazja	15 (13)	1 (1)	0 (0)
Zawroty głowy	9 (8)	1 (1)	0 (0)
Splątanie	6 (5)	1 (1)	0 (0)
Encefalopatia	6 (5)	3 (3)	2 (2)

Punkt końcowy	Liczba pacjentów – 116 os.		
	Jakiegokolwiek stopień	3. stopień ciężkości	4. stopień ciężkości
Drgawki	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Dezorientacja	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Obniżony poziom świadomości	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Uogólnione drgawki toniczno-kloniczne	1 (1)	1 (1)	0 (0)

U 4 pacjentów (3%) odnotowano zespół uwalniania cytokin (u 2 pacjentów było to zdarzenie niepożądane 1. stopnia, natomiast u 2 pacjentów 3. stopnia). Wszystkie przypadki zostały odnotowane podczas pierwszego cyklu leczenia blinatumomabem.

W trakcie trwania leczenia blinatumomabem odnotowano dwa zdarzenia niepożądane zakończone zgonem pacjenta. Oba wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia: atypowe zapalenie płuc z zakażeniem wirusem grypy H1N1 (uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem) oraz krwotok podtwardówkowy (uznany przez badacza za niezwiązany z zastosowanym leczeniem).

W okresie po zakończeniu leczenia blinatumomabem odnotowano cztery zdarzenia niepożądane zakończone zgonem:

- 2 pacjentów, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych po leczeniu blinatumomabem: wieloogniskowa zmiana w centralnym układzie nerwowym – 124 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem oraz choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – 136 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem),
- 2 pacjentów, którzy nie przeszli allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych: progresja choroby – 154 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem oraz niewydolność wielonarządowa – 359 dni po zakończeniu leczenia blinatumomabem.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (24,8%), zaburzenia neurologiczne (13,8%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (10,1%), zespół uwalniania cytokin (3,3%) i zespół rozpadu guza (0,7%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

1. ▼Blincyto podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2015 r. (stosowanie w minimalnej chorobie resztkowej: 15.11.2018 r.)
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do analizy: 116 pacjentów.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 6 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 ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0). Przy tak sformułowanej treści wskazania, można uznać, że wnioskowane wskazanie jest zbliżone do wskazania rejestracyjnego dla Blincyto. Stąd, jako że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna we wnioskowanym wskazaniu.

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
3 cykle leczenia (84 ampułki 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 Besponsa (inotuzumab ozogamycyny). 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

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).

Koszt jednego opakowania leku Blincyto (blinatumomab) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Blincyto (blinatumomab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Z uwagi na brak opinii ekspertów, niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej, stąd odstąpiono od oszacowania wpływu finansowania wnioskowanego leku na wydatki płatnika.

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>
- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych <http://palg.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/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.07.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytycznych: amerykańskie NCCN 2019, polskie PALG 2018 i PTOK 2013 oraz europejskie ESMO 2016.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w opornej lub nawrotowej ostrej białaczce limfoblastycznej Ph(-) w populacji dorosłych pacjentów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (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); • B-ALL lub T-ALL <ul style="list-style-type: none"> ○ schemat hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, pegaspargaza zamiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny); ○ iniekcje liposomalnej postaci siarczanu winkrystyny; ○ klofarabina ○ schematy zawierające klofarabinę np. klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd; ○ schemat MOpAD (metotreksat, 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, metotreksat); ○ schematy zawierające kombinację związków alkilujących (np. etopozyd, ifosfamid, mitoksantron); <p><i>Siła zaleceń:</i> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. 1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2 A – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1) <i>Konflikt interesów:</i> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów</p>
PALG 2018 (Polska)	<p>Leczenie nawrotów w ALL Ph(-) U wszystkich chorych z nawrotem ALL konieczna jest natychmiastowa identyfikacja dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego komórek krwiotwórczych, rodzinnego zgodnego w antygenach HLA, niespokrewnionego lub haploidentycznego. Celem jest uzyskanie remisji hematologicznej i natychmiastowe przeprowadzenie alloHSCT. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć wybraną indukcję, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem. Leczenie chorych uzależnione jest od typu immunologicznego ALL oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. Leczenie chorych na ALL wywodzących się z linii B uzależnione jest od wieku chorego, schematów indukcji wcześniej stosowanych w terapii oraz od ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, tj. CD20 i CD22, planowanej alloHSCT oraz dostępności leków. W terapii należy rozważyć jako opcję leczenie blinatumomabem (bispecyficzne</p>

	<p>przeciwciała anti-CD19) lub inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na >1% limfoblastów). U chorych, u których planowana jest alloHSCT w przypadku podania inotuzumabu ozogamycyny w nawrocie należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko SOS (inaczej VOD) po alloHSCT i nie planować u tych chorych kondycjonowania opartego na dwóch lekach alkilujących (np. BuCy).</p> <p>Chorzy na ALL wywodzący się z linii B w wieku < 40 lat można również zastosować schemat FLAM, o ile ten schemat nie był wcześniej stosowany jako indukcja II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów schemat FLAM skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.</p> <p>U chorych, u których zastosowano wcześniej schemat FLAM/miniFLAM można zastosować leczenie wg programu hyper-CVAD. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów schemat hiper-CVAD skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem. W razie braku odpowiedzi można rozważyć próbę ratunkowej alloHSCT.</p> <p>Reindukcja blinatumomabem obejmuje pacjentów z B-ALL, u których doszło do nawrotu choroby. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.</p> <p>Reindukcja inotuzumabem ozogamycyny obejmuje pacjentów z B-ALL z ekspresją CD22 na > 0% blastów, u których doszło do nawrotu.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> nie wskazano. <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Leczenie odpornej lub nawrotowej ALL</p> <p>Brak jest standardowej terapii reindukcyjnej, najczęściej stosuje się nowe leki.</p> <p>Autorzy wymieniają blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny jako obiecujące opcje terapeutyczne w leczeniu odpornej/nawrotowej ALL, wskazując jednocześnie, że brak jest powszechnie zaakceptowanego protokołu leczenia.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> nie wskazano dla opisanych zaleceń. <i>Konflikt interesów:</i> udział w radach doradczych firm farmaceutycznych, honoraria od firm farmaceutycznych, granty badawcze od firm farmaceutycznych</p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<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 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</p>	

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 opisujących leczenie pacjentów od 15 r.ż. z oporną lub nawrotową B-ALL bez chromosomu Philadelphia, wśród terapii wskazano: blinatumomab, tisagenlecleucel (do 26 rż.) lub inotuzumab ozogamycyny.

W europejskich wytycznych ESMO 2016 wymienia się blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny jako opcje terapeutyczne w leczeniu odpornej/nawrotowej ALL, wskazując jednocześnie, że brak jest standardowej terapii reindukcyjnej, a konsensus odnosi się jedynie do ogólnych zasad terapii..

W protokole PALG 2018, u pacjentów z B-ALL, u których doszło do nawrotu choroby jako opcję wymienia się blinatumomab. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem. Kolejnym lekiem wymienionym w protokole, który można zastosować u pacjentów z nawrotową B-ALL, ale z ekspresją CD22 na > 0% blastów, jest inotuzumab ozogamycyny.

Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują, że brak jest powszechnie obowiązujących standardów leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (wytyczne wydane przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA).

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 jako komparator przyjęto produkt leczniczy Besponsa (inotuzumab ozogamycyny). Jednak należy mieć na uwadze, że wskazanie rejestracyjne leku Besponsa obejmuje pacjentów z ekspresją antygenu CD22.

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Besponsa u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z ekspresją antygenu CD22 badano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (badanie 1), w którym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt Besponsa (N = 164 [164 otrzymało leczenie]) lub chemioterapię wybraną przez badacza (N = 162 [143 otrzymało leczenie]).

Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, bez chromosomu Philadelphia (Ph-) lub z chromosomem Philadelphia (Ph+).

U wszystkich uczestników badania liczba blastów w szpiku kostnym musiała wynosić $\geq 5\%$ i każdy z pacjentów musiał być wcześniej poddany 1 lub 2 schematom chemioterapii indukcyjnej z powodu ALL.

Wśród wszystkich 326 pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT) 215 (66%) pacjentów otrzymało 1 wcześniejszą terapię i 108 (33%) pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze terapie z powodu ALL. Mediana wieku wynosiła 47 lat (zakres: 18-79 lat), u 206 (63%) pacjentów czas trwania pierwszej remisji < 12 miesięcy i 55 (17%) pacjentów zostało poddanych HSCT przed przyjęciem produktu Besponsa lub chemioterapii wybranej przez badacza. Łącznie u 276 (85%) pacjentów występowała ALL Ph-.

Spośród pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji u 73% i 24% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie według oceny EAC, odnotowano CR lub CRi odpowiednio w cyklu 1 i 2 w grupie otrzymującej produkt Besponsa. U żadnego dodatkowego pacjenta nie uzyskano CR lub CRi po 3. cyklu w grupie otrzymującej produkt Besponsa. Wyniki CR lub CRi oraz dotyczące niestwierdzenia (wykluczenia) MRD w grupie początkowych 218 pacjentów poddanych randomizacji były zgodne z wynikami uzyskanymi w grupie wszystkich 326 randomizowanych pacjentów.

Wśród 326 randomizowanych pacjentów prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 22,8% w grupie otrzymującej produkt Besponsa oraz 10% w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza. Łącznie 48,2% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Besponsa oraz 22,2% pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zostali poddani późniejszemu HSCT. Obejmuje to 70 i 18 pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej produkt Besponsa i w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza, którzy bezpośrednio zostali poddani HSCT. U pacjentów, którzy bezpośrednio zostali poddani HSCT, mediana czasu pomiędzy ostatnią dawką inotuzumabu ozogamycyny a HSCT wyniosła 4,8 tygodnia (zakres: 1-19 tygodni). Poprawę OS w grupie otrzymującej produkt Besponsa w stosunku do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zaobserwowano u pacjentów, którzy przeżyli HSCT. Chociaż w grupie otrzymującej produkt Besponsa wystąpiła wyższa częstość wczesnego zgonu po HSCT (w Dniu 100), korzyść z późnego przeżycia była ewidentna dla produktu Besponsa. U pacjentów, którzy zostali poddani późniejszemu HSCT, mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI: 9,2; 20,6) dla produktu Besponsa wobec 19,8 miesiąca (95% CI: 14,6; 26,7) dla chemioterapii wybranej przez badacza. W 24. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) wobec 35,5% (95% CI: 20,1; 51,3) odpowiednio dla produktu Besponsa wobec chemioterapii wybranej przez badacza. Ponadto w 24. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących produkt Besponsa, którzy następnie zostali poddani HSCT wyniosło 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5), w porównaniu do 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) u pacjentów, którzy nie zostali poddani późniejszemu HSCT.

Stwierdzono poprawę w wynikach OS u pacjentów leczonych produktem Besponsa w porównaniu do chemioterapii z wyboru badacza dla wszystkich czynników stratyfikacyjnych, w tym czasu trwania pierwszej remisji wynoszącym ≥ 12 miesięcy, pierwszej terapii ratunkowej i wieku < 55 lat podczas randomizacji. U pacjentów leczonych produktem Besponsa, u których występowały inne czynniki prognostyczne (Ph-, brak wcześniejszej HSCT, dodatni wynik ekspresji antygenu CD22, którą wykazywało $\geq 90\%$ blastów białaczkowych na początku badania, brak blastów we krwi obwodowej na początku badania oraz stężenie hemoglobiny na początku badania ≥ 10 g/dl w oparciu o analizę eksploracyjną) stwierdzono również trend w kierunku poprawy w wynikach OS. Pacjenci z białaczką mieszanofenotypową, z rearanzacją w obrębie genu MLL (ang. *mixed-lineage leukaemia*), w tym (4;11), u których na ogół występowała mniejsza ekspresja antygenu CD22 przed rozpoczęciem leczenia, uzyskali gorsze wyniki OS po zakończeniu leczenia produktem Besponsa lub chemioterapeutykami wybranymi przez badacza.

W odniesieniu do oceny leczenia zgłaszanej przez pacjentów, większość wyników dotyczących funkcjonowania i objawów było bardziej korzystnych dla produktu Besponsa w porównaniu do chemioterapii z wyboru badacza. Wyniki oceny leczenia zgłaszane przez pacjentów, mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, były znacząco lepsze w przypadku produktu Besponsa pod względem średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania (biorąc pod uwagę odpowiednio produkt Besponsa oraz chemioterapię z wyboru badacza) w funkcjonowaniu w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym oraz utracie apetytu w porównaniu z chemioterapią z wyboru badacza. W przypadku produktu Besponsa stwierdzono również trend w kierunku małego stopnia poprawy w średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania pod względem ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania poznawczego, duszności, biegunki, zmęczenia. Lepsze wyniki średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania w analizie przeprowadzanej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D uzyskano u pacjentów leczonych produktem Besponsa dla wskaźnika EQ-5D.

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Besponsa oceniano w jednoramiennym, otwartym, wielośrodkiem badaniu I/II fazy (badanie 2). Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B. 72 pacjentów spośród 93 pacjentów przydzielono do grupy leczonej produktem Besponsa. Mediana wieku wyniosła 45 lat (zakres: 20-79); 76,4% pacjentów miało ≥ 2 terapie ratunkowe; 31,9% było poddanych wcześniej HSCT i 22,2% miało Ph+. Najczęstszym powodem przerwania leczenia były: progresja/ nawrót choroby (41,7%), choroba oporna na leczenie (5,6%); HSCT (25,0%) oraz działania niepożądane (18,1%). W fazie I badania 37 pacjentów otrzymywało produkt Besponsa w całkowitej dawce 1,2 mg/m² pc. (n = 3), 1,6 mg/m² pc. (n = 12) lub 1,8 mg/m² pc. (n = 22). Ustalono, że zalecaną dawką produktu Besponsa będzie 1,8 mg/m² pc./cykl podawane w dawkach: 0,8 mg/m² pc. w dniu 1. i 0,5 mg/m² pc. w dniu 8. i 15. 28-dniowego cyklu, ze zmniejszeniem dawki po uzyskaniu CR lub CRi. Pacjenci zakwalifikowani do fazy II badania musieli otrzymać wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia z powodu ALL, a u pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+ musiało nastąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TKI. Spośród 9 pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+, 1 pacjent otrzymał wcześniej 1 TKI i 1 pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego TKI.

12. Piśmiennictwo

Badania	
BLAST (Gokbuget 2018)	Gokbuget N. et al., Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, Blood 5 APRIL 2018 VOLUME 131, NUMBER 14, 2018 by The American Society of Hematology
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2016	Hoelzer D, Bassan R et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw025
NCCN 2019	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: 31.07.2019)
PALG 2018	Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych - PALG ALL7. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf (ostatni dostęp: 31.07.2019)
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: 31.07.2019)
Pozostałe publikacje	
ChPL Besponsa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa 03.12.2018 (data dostępu: 01.08.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Blinicyto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto, 26.02.2019 (data dostępu: 02.07.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blinicyto-epar-product-information_pl.pdf
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	Besponsa (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)
Rejestr leków sierocych	

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 29.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(Blinatumomab OR Blincyto):ti,ab,kw	62
2	(((((lymphoblastic) OR lymphatic) OR lymphocytic) OR lymphocyte) OR lymphoid):ti,ab,kw	24950
3	((leukemia) OR leukaemia):ti,ab,kw	13392
4	#2 AND #3	5321
5	((("leucaemia lymphoblastica acuta") OR "lymphadenosis leucaemica acuta") OR "ALL"):ti,ab,kw	382632
6	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1025
7	#4 OR #5 OR #6	385091
8	((((((((((Philadelphia) OR "Ph1") OR "ph 1") OR "p1 chromosome") OR "Philadelphia-chromosome") OR "Ph(-) ALL") OR "Ph negative") OR "Ph(-)negative") OR "Ph1-negative") OR "(Ph1)negative") OR "Ph(-)neg") OR "Ph neg"):ti,ab,kw	2402
9	(relaps*):ti,ab,kw	36704
10	(Residual Neoplasms OR Residual Neoplasm OR Minimal Residual Disease OR Minimal Disease, Residual OR Residual Minimal Disease OR Residual Minimal Diseases OR Residual Disease, Minimal OR Minimal Residual Diseases OR Residual Cancer OR Cancer, Residual OR Residual Cancers OR Residual Tumors OR Residual Tumour OR Residual Tumours OR Tumour, Residual):ti,ab,kw	4526
11	#7 AND #8 AND #9 AND #10	41
12	#7 AND #8 AND #9 AND #10 with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to Jul 2019	34

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.07.2019 r.)

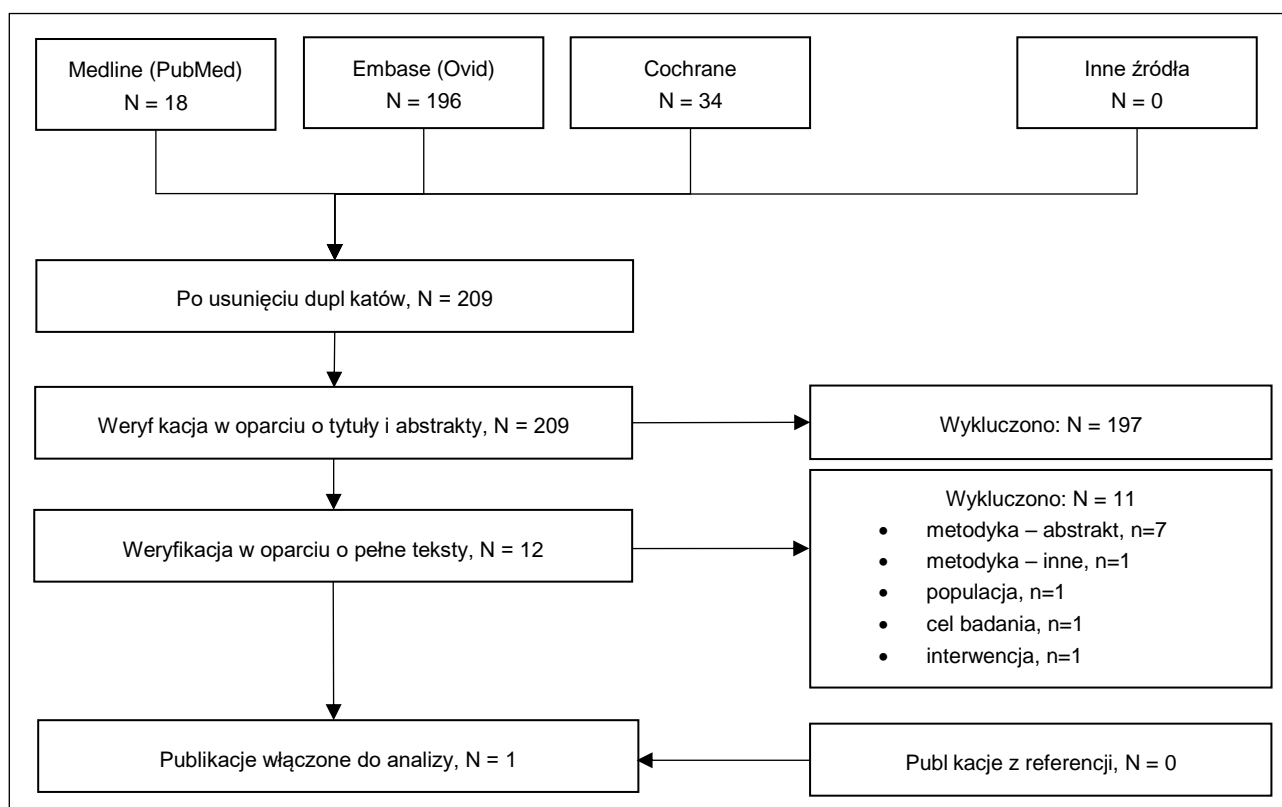
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
16	Search (((((((((((lymphoblastic) OR lymphatic) OR lymphocytic) OR lymphocyte) OR lymphoid)) AND ((leukemia) OR leukaemia))) OR (((("leucaemia lymphoblastica acuta") OR "lymphadenosis leucaemica acuta") OR "ALL")) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) AND (((((((((((Philadelphia) OR "Ph1") OR "ph 1") OR "p1 chromosome") OR "Philadelphia-chromosome") OR "Ph(-) ALL") OR "Ph negative") OR "Ph(-)negative") OR "Ph1-negative") OR "(Ph1)negative") OR "Ph(-)neg") OR "Ph neg")) AND relaps*) AND (("Neoplasm, Residual"[Mesh]) OR (Residual Neoplasms OR Residual Neoplasm OR Minimal Residual Disease OR Minimal Disease, Residual OR Residual Minimal Disease OR Residual Minimal Diseases OR Residual Disease, Minimal OR Minimal Residual Diseases OR Residual Cancer OR Cancer, Residual OR Residual Cancers OR Residual Tumor OR Residual Tumors OR Residual Tumour OR Residual Tumours OR Tumour, Residual))) AND ("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR (Blinicyto OR Blinatumomab))Filters: Publication date from 2016/10/01 to 2019/07/29; English; Polish	18
15	Search (((((((((((lymphoblastic) OR lymphatic) OR lymphocytic) OR lymphocyte) OR lymphoid)) AND ((leukemia) OR leukaemia))) OR (((("leucaemia lymphoblastica acuta") OR "lymphadenosis leucaemica acuta") OR "ALL")) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) AND (((((((((((Philadelphia) OR "Ph1") OR "ph 1") OR "p1 chromosome") OR "Philadelphia-chromosome") OR "Ph(-) ALL") OR "Ph negative") OR "Ph(-)negative") OR "Ph1-negative") OR "(Ph1)negative") OR "Ph(-)neg") OR "Ph neg")) AND relaps*) AND (("Neoplasm, Residual"[Mesh]) OR (Residual Neoplasms OR Residual Neoplasm OR Minimal Residual Disease OR Minimal Disease, Residual OR Residual Minimal Disease OR Residual Minimal Diseases OR Residual Disease, Minimal OR Minimal Residual Diseases OR Residual Cancer OR Cancer, Residual OR Residual Cancers OR Residual Tumor OR Residual Tumors OR Residual Tumour OR Residual Tumours OR Tumour, Residual))) AND ("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR (Blinicyto OR Blinatumomab))	32
14	Search ("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR (Blinicyto OR Blinatumomab)	359
13	Search Blincyto OR Blinatumomab	359
12	Search "blinatumomab" [Supplementary Concept]	167
11	Search ("Neoplasm, Residual"[Mesh]) OR (Residual Neoplasms OR Residual Neoplasm OR Minimal Residual Disease OR Minimal Disease, Residual OR Residual Minimal Disease OR Residual Minimal Diseases OR Residual Disease, Minimal OR Minimal Residual Diseases OR Residual Cancer OR Cancer, Residual OR Residual Cancers OR Residual Tumor OR Residual Tumors OR Residual Tumour OR Residual Tumours OR Tumour, Residual)	48510
10	Search Residual Neoplasms OR Residual Neoplasm OR Minimal Residual Disease OR Minimal Disease, Residual OR Residual Minimal Disease OR Residual Minimal Diseases OR Residual Disease, Minimal OR	48510

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	Minimal Residual Diseases OR Residual Cancer OR Cancer, Residual OR Residual Cancers OR Residual Tumor OR Residual Tumors OR Residual Tumour OR Residual Tumours OR Tumour, Residual	
9	Search "Neoplasm, Residual"[Mesh]	9892
8	Search relaps*	172725
7	Search ((((((((((Philadelphia) OR "Ph1") OR "ph 1") OR "p1 chromosome") OR "Philadelphia-chromosome") OR "Ph(-) ALL") OR "Ph negative") OR "Ph(-)negative") OR "Ph1-negative") OR "(Ph1)negative") OR "Ph(-)neg") OR "Ph neg"	213158
6	Search ((((((((((lymphoblastic) OR lymphatic) OR lymphocytic) OR lymphocyte) OR lymphoid)) AND ((leukemia) OR leukaemia))) OR (((("leucaemia lymphoblastica acuta") OR "lymphadenosis leucaemica acuta") OR "ALL")) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	118938
5	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	27385
4	Search (("leucaemia lymphoblastica acuta") OR "lymphadenosis leucaemica acuta") OR "ALL"	1996
3	Search ((((((((((lymphoblastic) OR lymphatic) OR lymphocytic) OR lymphocyte) OR lymphoid)) AND ((leukemia) OR leukaemia)))	117232
2	Search (leukemia) OR leukaemia	317561
1	Search ((((((((((lymphoblastic) OR lymphatic) OR lymphocytic) OR lymphocyte) OR lymphoid	922883

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 29.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	blinatumomab/	1289
2	(Blinicyto or Blinatumomab).ab,kw,ti.	723
3	1 or 2	1361
4	(lymphoblastic or lymphatic or lymphocytic or lymphocyte or lymphoid).ab,kw,ti.	374392
5	(leukemia or leukaemia).ab,kw,ti.	269978
6	4 and 5	87319
7	("leucaemia lymphoblastica acuta" or "lymphadenosis leucaemica acuta" or "ALL").ab,kw,ti.	6181893
8	acute lymphoblastic leukemia/	47940
9	6 or 7 or 8	6232728
10	(Philadelphia or "Ph1" or "ph 1" or "p1 chromosome" or "Philadelphia-chromosome" or "Ph(-) ALL" or "Ph negative" or "Ph(-)negative" or "Ph1-negative" or "(Ph1)negative" or "Ph(-)neg" or "Ph neg").ab,kw,ti.	20602
11	"relaps*".ab,kw,ti.	272562
12	minimal residual disease/	24857
13	(Minimal residual disease or disease,minimal residual or minimum residual disease or neoplasm, residual or residual disease or residual disease,minimal or residual minimal disease).ab,kw,ti.	24315
14	12 or 13	32608
15	9 and 10 and 11 and 14	574
16	limit 15 to ((english or polish) and yr="2016 -Current")	196

13.2. Diagramy selekcji badań



Lista badań wykluczonych na podstawie pełnych tekstów

Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Bargou R.C. et al., Health-related quality of life in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and minimal residual disease treated with blinatumomab, Blood / 2018;132(Suppl. 1):Netherlands American Society of Hematology 2018	metodyka – abstrakt
Bassan R. et al., A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia Haematologica / 2019;((Kreuzbauer) Amgen (Europe) GmbH, Zug, Switzerland): Italy NLM (Medline) 2019 /	cel badania
Bondarenko S.N. et al., The efficacy and toxicity of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Russian multicenter experience Blood / 2017;130(Supplement 1): Netherlands American Society of Hematology 2017	metodyka – abstrakt
Gokbuget N. et al., Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia Hematology (Amsterdam, Netherlands) / 2019;24(1):337-348 United Kingdom NLM (Medline) 2019	interwencja
Maiti A. et al., Blinatumomab in b-cell acute lymphoblastic leukemia with positive minimal residual disease: Initial results of a phase II trial Blood / 2017;130(Supplement 1): Netherlands American Society of Hematology 2017	metodyka – abstrakt
Marks D. et al., Clinicians' perspectives on cure in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with minimal residual disease (MRD) - Findings from a UK delphi panel Blood / 2018;132(Suppl. 1): Netherlands American Society of Hematology 2018 /	metodyka – abstrakt
Paolini S. et al., Blinatumomab is safe and effective in adult acute lymphoblastic leukemia: A single center experience Haematologica / 2017;102(Supplement 3):73, Netherlands Ferrata Storti Foundation 2017 /	metodyka – abstrakt
Ribera J.-M., Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia Expert Review of Hematology / 2017;10(12):1057-1067, United Kingdom Taylor and Francis Ltd (E-mail: info@expert-reviews.com) 2017	metodyka
Shah S. et al., Pcn9 clinician perspectives on cure in adult acute lymphoblastic leukemia (all) patients with minimal residual disease (mrd) - findings from a german delphi panel, Value in Health / 2019;22(Supplement 2):S57, Netherlands Elsevier Ltd 2019 /	metodyka – abstrakt
Stein A.S. et al., Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Biology of Blood and Marrow Transplantation / 2019;((Topp) Medical Clinic and Polyclinic II, University Hospital Wurzburg, Wurzburg, Germany): United States Elsevier Inc. (E-mail: usjcs@elsevier.com) 2019	populacja
Stein A.S. et al., Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) among adults with relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL) achieving remission with blinatumomab Biology of Blood and Marrow Transplantation / 2016;22(3 SUPPL. 1):S35-S36 Elsevier Inc. 2016 /	metodyka – abstrakt