



**PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2017-01-16 Nr. 11.18)RR-119
I Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinius pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

BLINCYTO (blinatumomabas), milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui, 38,5 µg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Blinatumomabas skirtas Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) gydymui suaugusiesiems.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)
Ūminė limfoblastinė leukemija (C91.0).

1.4. Siūlomi apribojimai
Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XC19.

Veikimo mechanizmas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Blinatumomabas yra dvigubai specifinis T ląsteles aktyvinantis antikūno darinys, kuris specifiskai jungiasi prie CD19, esančių B linijos kilmės ląstelių paviršiuje, ir CD3, esančio T ląstelių paviršiuje. Blinatumomabas aktyvina endogenines T ląsteles, kadangi sujungia T ląstelių receptoriaus (TLR) komplekso CD3 su CD19 ant gerybinių ir piktybinių B ląstelių. Antinavikinis blinatumomabo imunoterapijos veiksmingumas nepriklauso nuo T ląstelių, turinčių specifinį TLR, ar vėžio ląstelėse esančių peptidų antigenų, tačiau yra polikloninio pobūdžio ir nepriklauso nuo žmogaus leukocito antigeno (ŽLA) molekulių ant tikslinių ląstelių. Blinatumomabas sukelia citolizinių sinapsių atsiradimą tarp T ląstelių ir navikų ląstelių, todėl išsiskiria proteoliziniai baltymai, kurie naikina tikslines ląsteles ir proliferacijos, ir ramybės fazėje. Blinatumomabas laikinai slopina ląstelės adhezijos molekulių susidarymą, citolizinių baltymų susidarymą, uždegime dalyvaujančių citokinų išsiskyrimą ir T ląstelių proliferaciją, bei sukelia CD19+ ląstelių eliminaciją.

Dozavimas

Pacientą rekomenduojama hospitalizuoti gydymui pradėti mažiausiai pirmosioms 9 dienoms pirmojo ciklo metu ir pirmosioms 2 dienoms antrojo ciklo metu.

Pacientui galima skirti 2 gydymo ciklus. Vieną gydymo ciklą sudaro 4 savaitės, kurių metu taikoma nuolatinė infuzija. Tarp gydymo ciklų daroma 2 savaičių pertrauka, kurios metu vaistinio preparato nevertojama. Pacientams, kurie po 2 gydymo ciklų pasiekė visišką remisiją (VR/VRh*), galima skirti ne daugiau kaip 3 papildomus konsoliduojamojo gydymo blinatumomabu ciklus, remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Rekomenduojama dozė (pacientams, kurių kūno svoris mažiausiai 45 kg):

1 ciklas		2 savaičių pertrauka, kai vaistinio preparato nevertojama (29-42 dienos)	2 ciklas ir vėlesni ciklai (1-28 dienos)
Pradinė dozė 1-7 dienos	Vėlesnė dozė 8-28 dienos		
9 mikrogramai per parą taikant nuolatinę infuziją	28 mikrogramai per parą taikant nuolatinę infuziją		28 mikrogramai per parą taikant nuolatinę infuziją

Premedikacijos ir papildomų vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos

Likus 1 valandai iki kiekvieno gydymo Blinatumomabu ciklo pradžios, į veną reikia suleisti 20 mg deksametazono dozę.

Siekiant sumažinti karščiavimą, kiekvieno gydymo ciklo pirmųjų 48 valandų laikotarpiu rekomenduojama vartoti antipiretikų (pvz., paracetamolio).

Siekiant išvengti centrinės nervų sistemos ŪLL atkryčio, prieš gydymą blinatumomabu ir jį vartojant rekomenduojama profilaktinė intratekalinė chemoterapija.

Parengtinis gydymas pacientams, kurių navikinis pažeidimas yra išplitęs

Pacientams, kuriems yra $\geq 50\%$ leukeminių blastų arba $> 15\,000$ leukeminių blastų mikrolitre periferinio kraujo, reikia skirti deksametazono (paros dozė negali būti didesnė kaip 24 mg).

Dozės koregavimai

Laikiną ar visišką (pagal reikalą) gydymo blinatumomabu nutraukimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jei pasireiškia toliau paminėtas sunkus (3 laipsnio) ar gyvybei pavojingas (4 laipsnio) toksinis poveikis: citokinų išsiskyrimo sindromas, naviko irimo sindromas, toksinis poveikis nervų sistemai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir bet koks kitoks kliniškai reikšmingas toksinis poveikis.

Jei po nepageidaujamo reiškinio atsiradimo gydymas sustabdomas trumpiau nei 7 dienoms, reikia tęsti to paties ciklo gydymą iki iš viso 28 dienų infuzijos (į ciklą įskaitomos infuzijos dienos iki gydymo sustabdymo ir po jo). Jei gydymas dėl nepageidaujamo reiškinio sustabdomas ilgiau kaip 7

dienoms, reikia pradėti naują ciklą. Jei laikotarpis, per kurį išnyksta toksinis poveikis, trunka ilgiau kaip 14 dienų, gydymą blinatumomabu reikia nutraukti visam laikui, nebent toliau pateikiamoje lentelėje nurodyta kitaip.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3.

Blinatumomabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu skirtas Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) gydymui suaugusiesiems, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

Topp (2014). Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014. www.thelancet.com/oncology Published online December 16, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2).

Siekiant geriau įvertinti Blinatumomabo efektyvumą, papildomai pateikiamas vienos grupės Topp (2014) tyrimo palyginimas su istoriniu palyginamuoju tyrimu (20120310, European Medicine Agency (EMA), 24 September 2015, EMA/CHMP/469312/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. BLINCYTO).

TOWER (2016). (Dar nepublikuotas). Topp MS, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER). Abstract Submission. Acute lymphoblastic leukemia – Clinical. EHA-1441. Šis tyrimas buvo baigtas anksčiau laiko dėl reikšmingai didesnio Blinatumomabo efektyvumo. Tyrimas buvo pristatytas Europos Hematologų Asociacijos (EHA) 21-o kongreso prezidento simpoziume Kopenhagoje 2016 m. birželio mėn. Tyrimas dar nėra publikuotas, todėl pateikiami tik efektyvumo duomenys iš pristatytos santraukos.

Komentaras: Pateiktas Europos vaistų agentūros Blincyto vertinimo protokolas nevertinamas, nes tai yra pateiktos medžiagos vaisto registracijai vertinimas. TOWER tyrimo pranešimo tezės taip pat nevertinamos, nes jose pateikta informacija yra labai ribota, ir jos kritinis vertinimas negalimas.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Topp (2014)	0			0			1	1

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Topp (2014) - atviras, daugiacentris, vienos grupės, II fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 189 ≥ 18 metų pacientai iš 23 centrų Europoje ir 14 centrų JAV, sergantys Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie: ≥ 18 metų, sergantys Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL; kuriems atkrytis pasireiškė po pirmosios remisijos, kuri truko ≥ 12 mėnesių po pirmojo gelbstimojo gydymo; atkrytis pasireiškė po pirmojo gelbstimojo gydymo arba reakcijos į jį nebuvo arba atkrytis pasireiškė per 12 mėnesių po alogeninio hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HKLP); blastų kiekis kaulų čiulpuose buvo $\geq 10\%$ blastų; ECOG būklė ≤ 2 . Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai buvo: istorijoje aktyvi ūmi limfoblastinė leukemija centrinėje nervų sistemoje (CNS) ir kliniškai pasireiškianti CNS patologija; Burkitt's leukemija; Filadelfijos chromosomai teigiama ūmi limfoblastinė leukemija; ūmi limfoblastinė leukemija CNS ar sėklidėse; anamnezėje kita onkologinė liga (ne ūmi limfoblastinė leukemija) 5 metų laikotarpyje; autoimuninė liga; lėtinė infekcija (tame tarpe ŽIV infekcija); ūminė trasplantato prieš šeimininką liga (TPŠL); aktyvi lėtinė 2-4 laipsnio (TPŠL); ankstesnis gydymas blinatumomabu; autologinė HKLP 6 sav. laikotarpyje ar alogeninė HKLP 3 mėn. laikotarpyje prieš paskiriant blinatumomabą; nenormalūs laboratoriniai rodikliai.

Pagrindinė vertinamoji baigtis – visiškos remisijos/visiškos remisijos su daliniu hematologiniu atsistatymu (VR/VRh) dažnis per 2 gydymo Blinatumomabu ciklus. Antrinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be atkryčio; bendrasis išgyvenamumas; pacientų dalis, kuriems atlikta alogeninė HKLP po visiškos remisijos/visiškos remisijos su daliniu hematologiniu atsistatymu gydant Blinatumomabu; 100 dienų mirtingumas po alogeninės HKLP.

Į tyrimą buvo įtraukti ir gydymą gavo 189 pacientai. 64 (34%) pacientams liga recidyvavo po alogeninio HKLP, 96 (51%) pacientų nebuvo atliktas alogeninių HKLP bei skirtas pirmos ar vėlesnės eilės gelbstintysis gydymas. Prieš pradėdant gydymą blinatumomabu pacientams buvo atliekama premedikacija, kad būtų sumažintas nepageidaujamas poveikis. Blinatumomabas buvo skiriamas nuolatinės intraveninės infuzijos būdu. 189 pacientai gavo 1 gydymo ciklą ir 98 iš jų gavo 2 gydymo ciklus. Tyrimas truko 10 mėnesių. Stebėjimo trukmė – 25 mėn. Iš 189 tyrime dalyvavusių pacientų, 116 – mirė.

VR/VRh per 2 gydymo blinatumomabu ciklus (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo nustatyta 81 iš 189 (43%; 95% PI 36-50) pacientų, 64 pacientams iš 81 VR/VRh pasireiškė 1 gydymo ciklo metu. Trims pacientams su VRh po pirmojo ciklo, pasireiškė VR antrojo ciklo metu. Visiška remisija skiriant blinatumomabą buvo nustatyta 33% (63 iš 189) pacientų ir visiška remisija su daliniu hematologiniu atsistatymu buvo nustatyta 10% (18 iš 189) pacientų. Remisija buvo nustatoma

visuose pogrupiuose, neatsižvelgiant į amžių ar ankstesnį gydymą. Po vidutiniškai 8,9 mėn. stebėjimo 45% (37 iš 82) pacientų, pasiekusių VR/VRh, buvo gyvi ir išliko remisijoje.

VR/VRh dažnis buvo panašus tiek pacientams po alogeninės HKLP, tiek ir pacientams, kuriems nebuvo atlikta HKLP: atitinkamai 45% (29 iš 64) ir 42% (52 iš 125).

Išgyvenamumas be atkryčio skiriant blinatumomabą buvo 5,9 mėn. (95% PI 4,8-8,3 mėn.). Išgyvenamumas be atkryčio vertinant tik pacientus su visiška remisija buvo 6,9 mėn. ir vertinant tik pacientus su visiška remisija su daliniu hematologiniu atsistatymu – 5,0 mėn. Bendrasis išgyvenamumas skiriant blinatumomabą buvo 6,1 mėn. (95% PI 4,2-7,5 mėn.). Po gydymo blinatumomabu 32 (40%) pacientams, kurie pasiekė VR/VRh, esant remisijoje buvo atlikta alogeninė HKLP. Bendras 100 dienų mirtingumas po alogeninės HKLP buvo 32 pacientai (11%, 95% CI 0–23).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, galinčios pasireikšti gydymo blinatumomabu metu, yra infekcijos (32%), nervų sistemos reiškiniai (16%), neutropenija/febrilinė neutropenija (15%), citokinių išsiskyrimo sindromas (1%) ir naviko irimo sindromas (1%).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo su infuzija susijusios reakcijos (67%), infekcijos (63%), karščiavimas (59%), galvos skausmas (34%), febrilinė neutropenija (28%), periferinė edema (26%), pykinimas (24%), hipokalemija (24%), vidurių užkietėjimas (21%), anemija (20%), kosulys (19%), viduriavimas (18%), tremoras (18%), neutropenija (18%), pilvo skausmas (17%), nemiga (15%), nuovargis (15%) ir šaltkrėtis (15%).

Blinatumomabu gydytiems pacientams nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 99% pacientų, 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 38% pacientų ir 4 laipsnio – 30% pacientų. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo febrilinė neutropenija, neutropenija ir anemija. Nors nepageidaujamų reakcijų dažnis yra didelis, tačiau atsižvelgus į sprendžiamą problemą, gelbėjant pacientų gyvybes, šis nepageidaujamų reiškinų profilis atitinka onkologinių vaistų saugumo reikalavimus.

Komentaras: Blincyto efektyvumas ir saugumas įvertintas vieno pagrindinio tyrimo metu. Tyrimas buvo nerandomizuotas, atviras, be kontrolinės grupės. Kadangi tyrimo populiacija – pacientai, sergantys Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvavusia ar gydymui atsparia B ląstelių prekursorių ŪLL, sprendimas vykdyti minėto dizaino tyrimą gali būti pateisinamas. Tačiau toks tyrimo planas turi trūkumų, palieka daug erdvės šališkumui ir interpretacijoms. Nežiūrint į tai, manoma, kad Blincyto tokiems pacientams gali suteikti pridėtinę terapinę naudą. Kadangi vaistą vartojo labai mažai pacientų, vaisto saugumas nėra ištirtas. Klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad vaistas yra gana toksiškas ir dažnai sukelia sunkių (3-4 laipsnio ir mirtinų) nepageidaujamų reakcijų.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	7 ■ (-1) [#]
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □

Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrūpis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Vaistą klinikinių tyrimų metu vartojo nedaug pacientų, todėl saugumas nėra ištirtas. Klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad vaistas yra gana toksiškas ir dažnai sukelia sunkių (3-4 laipsnio ir mirtinų) nepageidaujamų reakcijų (-1).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Blinatumomabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu skirtas Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) gydymui suaugusiesiems, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Blinicyto efektyvumas ir saugumas įvertintas vieno pagrindinio tyrimo metu. Tyrimas buvo nerandomizuotas, atviras, be kontrolinės grupės. Toks tyrimo planas neleidžia objektyviai įvertinti vaisto naudos ir rizikos. Tačiau iš ligos eigos istorinių duomenų žinoma, kad negydomi pacientų, kuriems yra Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvavusi ar gydymui refrakteriška ŪLL, bendrojo išgyvenamumo mediana yra apie 3 mėn. Tyrimo metu bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 6,1 mėn. Atsižvelgiant į pateiktus duomenis manoma, kad Blinicyto gali suteikti pridėtinę terapinę naudą daliai pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar gydymui atsparia B ląstelių prekursorių ŪLL. Tačiau dėl mažai ištirto vaisto saugumo ir dažnų sunkių – 3-4 laipsnio ir mirtinų – nepageidaujamų reakcijų, minusuojamas vienas balas.

Viršininkas



Gintautas Barcys