



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2017-07-25
Į 2017-05-23

Nr. (1.2.10.3-25)10-4405
19115

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI *BLINCYTO*
(BLINATUMOMABUM)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Amgen Switzerland AG (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Blinicyto* (blinatumomabum) terapinės vertės gydant ūminę limfoblastinę leukemiją (ŪLL) (TLK-10-AM C91.0).

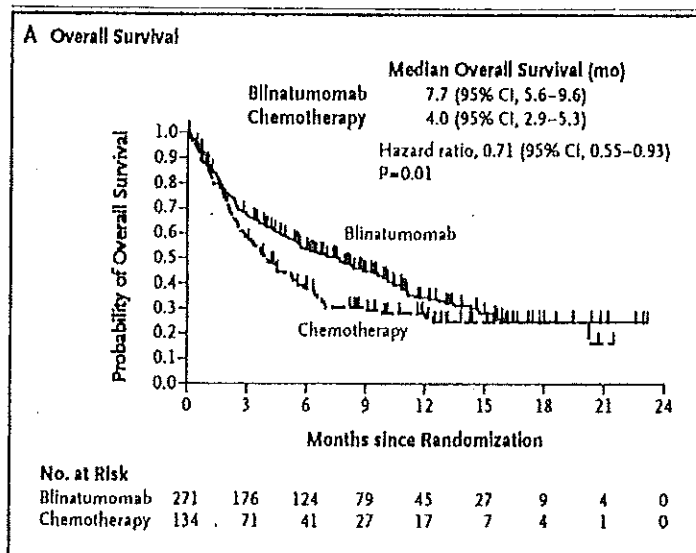
Pirminiame *Blinicyto* terapinės vertės nustatymo protokole, vaistinis preparatas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ūminei limfoblastinei leukemijai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti (naujoviškumas - 4 balai), ir suteikiantis pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu progropiui (terapinė nauda 7-1 balai). Terapinė nauda buvo sumažinta vienu balu už saugumo profilį – mažai ištirto vaisto saugumo ir dažnų sunkių 3-4 laipsnio ir mirtinų – nepageidaujamų reakcijų.

Pareiškėjas papildomai pateikė raštą, kuriuo išdėstė savo nuomonę dėl *Blinicyto* pirminio vertinimo išvados, priedą bei nuorodas į papildomus internetinius šaltinius.

Pareiškėjo papildomai pateikti šaltiniai:

1. Paraiškos priedas „Pareiškėjo teikiama informacija, reikalinga vaistinio preparato terapinei vertei nustatyti“.
2. TOWER (2017). Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
3. Public summary of opinion on orphan designation – Bilatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 30 April 2014, EMA/COMP/364669/2009 Rev.2.
4. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation – Blinicyto (blinatumomab) for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 7 December 2015, EMA/655660/2015.
5. Gökbuget et al., Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia; *Blood Cancer J.* 2016 Sep; 6(9): e473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056974/>.
6. Barlev et al., Estimating Long-Term Survival of Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic

TOWER (2017) [2] – prospektyvinis, atsitiktinės atrankos, 3 fazės klinikinis tyrimas, atliktas 101 klinikinio tyrimų centre, 21 valstybėje lygino blinatumomabą su standartine chemoterapija. Šiame klinikiniam tyrime dalyvavo suaugę (18 metų ar vyresni) tiriamieji, kuriems nustatyta B ląstelių prekursorių ūmi limfoblastinė leukemija (ŪLL) su neigiama Filadelfijos chromosoma apimant šias pacientų grupes: ŪLL atspari pirminei indukciniai terapijai arba gelbstinčiai terapijai su intensyvia vaistų derinių chemoterapija, pirmasis ligos atkrytis po pasiektos pirmosios remisijos, trukusios mažiau 12 mėn., antras ir vėlesnis ligos atkrytis arba ligos atkrytis bet kuriuo metu po alogeninių kamieninių ląstelių transplantacijos. Papildomi tinkamumo tyrimui kriterijai buvo šie: 1) daugiau nei 5 proc. blastų kaulų čiulpuose, ECOG (angl. Eastern Cooperative Oncology Group) funkcinė būklė 2 arba mažiau. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai buvo: kitos aktyvios onkologinės ligos, klinikai reikšminga centrinės nervų sistemos ligos, izoliuota ekstramedulinė liga, autoimuninės ligos, Ūminė transplantato prieš šeimininką liga (ŪTPŠ) arba 2 laipsnio ar sunkesnė arba lėtinė aktyvi ŪTPŠ, alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija atlikta 12 savaičių intervale iki atsitiktinės atrankos į klinikinį tyrimą, autologinių kamieninių ląstelių transplantacija atlikta 6 savaičių intervale iki atsitiktinės atrankos į klinikinį tyrimą, chemoterapija arba radioterapija atlikta 2 savaičių intervale iki atsitiktinės atrankos į klinikinį tyrimą, imunoterapijos vartojimas 4 savaičių intervale iki atsitiktinės atrankos į klinikinį tyrimą, arba tęstinis tiriamojo gydymo vartojimas. 405 pacientai buvo atrinkti į klinikinį tyrimą ir atsitiktinai paskirstyti (randomizuoti) į blinatumomabo (271 pacientas) arba chemoterapijos (134 pacientai). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (eng. *overall survival*, OS). OS mediana buvo 7,7 mėn. blinatumomabo grupėje ir 4,0 mėn. chemoterapijos grupėje (rizikos santykis 0,71; 95 proc. pasikliautinis intervalas [PI], 0,55 – 0,93; P=0,01). Taip pat pažymėtina, kad bendrojo išgyvenamumo kreivės tarp blinatumomabo ir chemoterapijos grupių išsiskyrė ties 3 mėn., o susilygino ties 15 ir 18 mėn., tokie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad trumpuoju periodu *Blinicyto* didina bendrąjį išgyvenamumą, tačiau išlieka neaišku ar ilgesnėje perspektyvoje *Blinicyto* rezultatai yra geresni už standartinę chemoterapiją (1 pav.).



1 pav. *Blinicyto* ir chemoterapijos bendrojo išgyvenamumo palyginimas

TOWER (2017) antrinės vertinamosios baigtys:

Visiškos remisijos su visišku hematologiniu atsistatymu pasiekimas, per 12 sav. nuo gydymo pradžios, buvo dažnesnis blinatumomabo grupėje (33,6 %) negu chemoterapijos grupėje (15,7 %), P<0.001. Visiškos remisijos su visišku, daliniu arba nevishišku hematologiniu atsistatymu,

pasiekimas per 12 sav. nuo gydymo pradžios blinatumomabo grupėje buvo 43,9 %, o chemoterapijos – 24,6 %, $P < 0.001$.

Table 2. Best Hematologic Response Within 12 Weeks after Treatment Initiation.*

Response Category	Blinatumomab Group (N=271)		Chemotherapy Group (N=134)		Treatment Difference (95% CI)	P Value†
	no.	% (95% CI)	no.	% (95% CI)		
Complete remission with full hematologic recovery	91	33.6 (28.0–39.5)	21	15.7 (10.0–23.0)	17.9 (9.6–26.2)	<0.001
Complete remission with full, partial, or incomplete hematologic recovery	119	43.9 (37.9–50.0)	33	24.6 (17.6–32.8)	19.3 (9.9–28.7)	<0.001
Complete remission with partial hematologic recovery	24	8.9 (5.8–12.9)	6	4.5 (1.7–9.5)		
Complete remission with incomplete hematologic recovery	4	1.5 (0.4–3.7)	6	4.5 (1.7–9.5)		

Išgyvenamumas be įvykių (apibūdinamas kaip laikas nuo atrankos į tyrimą iki atkryčio, pasiekus visišką remisiją su visišku, daliniu arba nevisišku hematologiniu atsistatymu, arba mirties), 31 % blinatumomabo grupėje ir 12 % chemoterapijos grupėje (6 mėn. įvertis). Rizikos santykis atkryčio įvykimui, pasiekus visišką remisiją su visišku, daliniu arba nevisišku hematologiniu atsistatymu, arba mirties įvykimui 0,55 (95 % PI, 0,43 to 0,71; $P < 0,001$).

TOWER (2017) klinikiniame tyrime taip pat pateikiama ir saugumo informacija (žr. lentelė 1). Atsižvelgiant į pateiktus duomenis, galima teigti, kad vaistinio preparato ir chemoterapijos saugumo profiliai yra panašūs, tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad *Blinicyto* dažniau sukelia citokinų išsiskyrimo sindromą ir infuzines reakcijas. Taip pat *Blinicyto* grupėje buvo dažniau stebimi sunkūs (įskaitant ir mirtinus) nepageidaujami reiškiniai. Atitinkami įspėjimai yra nurodyti ir vaistinio preparato charakteristikų santraukoje. Taip pat TOWER (2017) tyrimo S2 priede pacientų atrankos ir pasiskirstymo scheme nurodyta, kad *Blinicyto* grupėje ($n = 245$ [90,4 proc]) pacientai dažniau nutraukė gydymą negu chemoterapijos grupėje ($n = 109$ [81,3 proc.]), iš jų dėl nepageidaujamų reiškinų *Blinicyto* grupėje gydymą nutraukė 33 pacientai (12,2 proc.), o chemoterapijos - 5 (3,7 proc.). Tačiau febrilinė neutropenija *Blinicyto* grupėje pasireiškė rečiau nei chemoterapijos (24% vs 39,4%).

Įvykis	Blinatumomabo grupė (N = 267) sk. (%)	Chemoterapijos grupė N = 109) sk. (%)
Bet koks nepageidaujamas reiškinys	263 (98,5)	108 (99,1)
Reiškinys, dėl kurio anksčiau laiko nutraukiamas tiriamasis gydymas	33 (12,4)	9 (8,3)
Sunkus nepageidaujamas reiškinys	165 (61,8)	49 (45,0)
Mirtinas sunkus nepageidaujamas reiškinys	51 (19,1)	19 (17,4)
Bet koks nepageidaujamas reiškinys, kurio laipsnis ≥ 3	231 (86,5)	100 (91,7)
Febrilinė neutropenija	64 (24)	43 (39,4)
≥ 3 laipsnio nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta mažiausiai 3 proc. pacientų bet kurioje iš grupių:		
Neutropenija	101 (37,8)	63 (57,8)
Infekcija	91 (34,1)	57 (52,3)
Padidėjęs kepenų fermentai	34 (12,7)	16 (14,7)

Neurologinis įvykis	25 (9,4)	9 (8,3)
Citokinių išsiskyrimo sindromas	13 (4,9)	0
Infuzinės reakcijos	9 (3,4)	1 (0,9)
Linfopenija	4 (1,5)	4 (3,7)
Bet koks trombocitų kiekio sumažėjimas	17 (6,4)	13 (11,9)
Bet koks baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas	14 (5,2)	6 (5,5)

I lentelė. Nepageidaujamos reakcijos TOWER (2017) tyrime

Pareiškėjo prašymas blinatumomabui (*Blinicyto*) už terapinę naudą skirti 10 balų "Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu", laikomas nepagrįstu, nes visiška remisija su visišku hematologiniu pasveikimu pasiekiami TOWER 2017 tyrime tik 34% pacientų *Blinicyto* (palyginus su 16% chemoterapijos grupėje; $p < 0.001$). Taip pat pažymėtina, kad bendrojo išgyvenamumo kreivės tarp blinatumomabo ir chemoterapijos grupių išsiskyrė ties 3 mėn., o susilygino ties 15 ir 18 mėn., tokie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad trumpuoju periodu *Blinicyto* didina bendrąjį išgyvenamumą, tačiau išlieka neaišku ar ilgesnėje perspektyvoje *Blinicyto* rezultatai yra geresni už standartinę chemoterapiją.

Pareiškėjas taip pat pateikė blinatumomabo palyginimo su istoriniais pacientais bendrojo išgyvenamumo duomenis (Barlev, 2017 [6] ir Gökbuget, 2016 [5]). Barlev (2017) analizėje buvo apskaičiuotas ilgalaikis išgyvenamumas, skiriant gydymą blinatumomabu Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ŪLL gydymui, atsižvelgiant į istorinius duomenis ir į atviro, daugiacentrio, vienos grupės II fazės tyrimo duomenis (Topp, 2014). Analizės duomenimis, gydant blinatumomabu 60 mėnesių išgyvena 12,6 proc. pacientų, tuo tarpu tarp istorinių pacientų, kuriems skirtas įprastinis chemoterapinis gydymas, 60 mėnesių išgyvena tik 5,4 proc. pacientų. Taigi, gydant Blinatumomabum 60 mėn. išgyvena daugiau negu du kartus daugiau pacientų, lyginant su įprastine chemoterapija. Vidutinis OS blinatumomabu gydomų pacientų grupėje buvo 76,1 mėn., o istorinių pacientų grupėje – 39,8 mėn. Buvo padaryta išvada, kad blinatumomabas reikšmingai prailgina išgyvenamumą lyginant su įprastine gelbstimąja chemoterapija skiriant vaistus Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ŪLL gydymui. Gökbuget (2016) analizėje blinatumomabo atviro, daugiacentrio, vienos grupės II fazės tyrimo duomenys (Topp, 2014) buvo palyginti su istoriniais Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ŪLL gydymo duomenimis iš Europos ir JAV. Buvo vertinami pilnos remisijos ir BI duomenys. Istorinė grupė apėmė 694 pacientus, kuriems buvo vertinama pilna remisija, ir 1112 pacientus, kuriems buvo vertinamas OS. Svertinė analizė parodė, kad istorinėje grupėje 24 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 20-27) pacientų pasiekė pilną remisiją, tuo tarpu blinatumomabo grupėje pilną remisiją pasiekė 43 proc. pacientų (95 proc. PI 36-50). OS istorinėje grupėje buvo 3,3 mėn. (95 proc. PI 2,8-3,6), o blinatumomabo grupėje – 6,1 mėn. (95 proc. PI 4,2-7,5), RS - 0,536 (95 proc. PI 0,394-0,730). Remiantis šiais rezultatais, teigiama, jog gydymas blinatumomabu reikšmingai daugiau pacientų leidžia pasiekti pilną remisiją ir reikšmingai prailgina OS. Pareiškėjo pateikti blinatumomabo palyginimo su istoriniais pacientais bendrojo išgyvenamumo duomenys yra moksliskai aktualūs, tačiau metodologiniu požiūriu, jų svarba yra mažesnė už TOWER 2017 klinikinį tyrimą.

Remiantis NICE rekomendacijomis blinatumomabas yra rekomenduojamas Filadelfijos chromosomai neigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) gydymui suaugusiesiems su sąlyga, kad bus tiekiamas remiantis prieinamumą gerinančios sutarties sąlygomis.

Tarnybos nuomone, blinatumomabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ūminei limfoblastinei leukemijai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Terapinė vertė 11 balų (naujoviškumas - 4, terapinė nauda – 7).

Viršininko pavaduotojas,
laikinei vykdamas viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas