

Liečivo blinatumomab (Blincyto) ako súčasť konsolidačnej liečby dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastovou leukémiou projektový protokol

Typ projektu: Štandardné hodnotenie technológie

(Číslo žiadosti: 36594; ATC skupina: L01FX07; ŠÚKL kód: 6911B).

Zadávatel: Úloha na základe § 3 ods. 1 zákona č. 358/2021 Z. z.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.08.2025*

* Poznámka: NIHO má na vydanie hodnotenia 130 dní od začatia plynutia lehoty. Predpokladaný termín môže byť ovplyvnený výzvami zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Upozornenie pre pacienta!

Liek Blincyto aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne hrazený zdravotnými poisťovňami v predmetnej indikácii. Liek Blincyto je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Blincyto zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk).

Rozhodnutie o podmienkach úhrady vydá MZ SR. Rozhodnutie bude zverejnené na: kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36594.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení**. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO pre MZ SR zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. Evidence Based Medicine). NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre MZ SR na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

Problematika

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je zhubné ochorenie krvotvorných orgánov, pri ktorom sa nekontrolovane množia nezrelé biele krvinky (lymfoblasty). Tieto bunky narušajú normálnu krvotvorbu a šíria sa do orgánov vrátane lymfatických uzlín, pečene a centrálnej nervovej sústavy. Príznaky ALL sa rozvíjajú rýchlo a zahŕňajú únavu, slabosť, dýchavičnosť, bledosť, časté krvácanie, tvorbu modrín a zvýšenú teplotu. Imunitný systém pacienta je výrazne oslabený, čo vedie k opakovaným infekciám. ALL je agresívne ochorenie, ktoré môže rýchlo postupovať. Ak sa nelieči, môže viesť k smrti v priebehu niekoľkých týždňov či mesiacov.

Podľa typu buniek, z ktorých sa ALL rozvinula rozlišujeme dva základné podtypy: B-bunkovú ALL, ktorá predstavuje približne 78 % prípadov u dospelých, a T-bunkovú ALL, ktorá tvorí približne 22 % prípadov. B-bunková ALL sa ďalej delí na B-prekurzorovú (93 %) a ALL so zrelými B-bunkami (7 %). Z pohľadu prognózy a voľby liečby je dôležitá aj prítomnosť Philadelphia chromozómu (Ph) – približne 23 % pacientov je Ph pozitívnych (Ph+) a 77 % je Ph negatívnych (Ph-). Prekurzorová B-bunková ALL je ďalej charakterizovaná prítomnosťou povrchových markerov ako je CD10, CD19, CD22 a CD79a. Na základe presného typu ochorenia je možné stanoviť liečbu. Prognóza závisí od veku a typu ochorenia. Najlepšiu prognózu má B-bunková Ph-ALL, kým T-bunková ALL je najzávažnejšia.

Držiteľ registrácie požiadal 31.03.2025 o úhradu lieku Blincyto (blinatumomab) pre balenie 38,5 mikrogramov (prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku) ako súčasť konsolidačnej liečby pri novodiagnostikovanej ALL z prekurzorov B-buniek s Ph- a CD19+ s ďalšími podmienkami (**Error! Reference source not found.**). Európska lieková agentúra (EMA, z angl. European Medicines Agency) odporučila použitie lieku Blincyto v predmetnej indikácii v 12/2024. Liek Blincyto má v indikácii ALL v EMA status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan designation). Liek nie je liekom na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: - Akútna lymfoblastová leukémia z prekurzorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19 u dospelých. - MKCH-10¹: C91.0 Populácia podľa EMA²: - Blincyto je indikované ako monoterapia ako súčasť konsolidačnej liečby na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou ALL z prekurzorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: - Hradená liečba sa môže indikovať ako súčasť konsolidačnej liečby na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou ALL z prekurzorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19. - Hradená liečba sa môže indikovať na týchto pracoviskách: - Národný onkologický ústav, Bratislava, - Hematologická klinika Univerzitnej nemocnice Bratislava - nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, - Klinika hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin, - Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice,

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	○ Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (Intervention)	
	Blinatumomab (BLIN) • BLIN je bišpecifická T-lymfocyty aktivujúca molekula, ktorá sa špecificky viaže na CD19 na povrchu buniek z B línie a na CD3 na povrchu T-lymfocytov. Týmto spôsobom má BLIN prepájať cytotoxické T-bunky s malígnymi B-bunkami exprimujúcimi CD19. Vytvorené prepojenie má spúšťať imunitnú reakciu, ktorá má viesť k lýze a apoptóze CD19-pozitívnych nádorových buniek prostredníctvom aktivácie endogénnych T-lymfocytov pacienta. • BLIN sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie konštantnou rýchlosťou pomocou infúzne pumpy. Jeden cyklus liečby predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej intravenózne infúzie, po ktorom nasleduje 14-dňový (2-týždňový) interval bez liečby. Pacienti môžu dostať 4 cykly konsolidačnej liečby BLIN. Odporúčaná dávka pre dospelých sa stanovuje podľa telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou ≥ 45 kg dostávajú fixnú dávku 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ a pri hmotnosti < 45 kg sa dávka vypočítava z plochy povrchu tela (z angl. body surface area, BSA).
Komparátor (Comparator)	
	Konsolidačná chemoterapia <i>Komparátory budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</i>
Ukazovatele (Outcomes)	
○ Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • RFS (z angl. relapse-free survival; prežívanie bez relapsu) Kvalita života • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie <i>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</i>
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i>

³ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/nekombfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

	• ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia