



# Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$ .

Type metode: Legemiddel;

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Blinatumumab

Handelsnavn: Blincyto

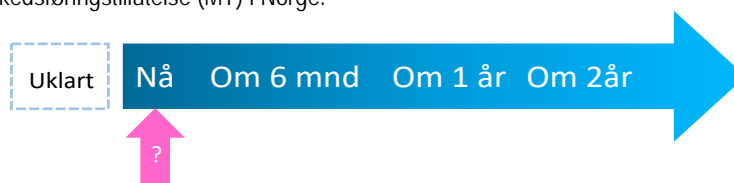
ATC-kode: N05AX12

MT søker/innehaver: Amgen

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse som ble godkjent i Norge 18.01.2019. Den endelige indikasjonen godkjent i EU og Norge er videre enn den omsøkte metoden metodevarsel 19.05.2017, og begrenser ikke bruken til bro til transplantasjon. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Blinatumomab er et monoklonalt antistoff som virker ved å kryssbinde seg spesifikt til overflatemolekylene CD3 på T-celler, og CD19 på B-celler. Denne kryssbindingen kobler sammen T- og B-celler slik at T-cellene kan utøve cytotoksisk aktivitet på den kryssbundne B-cellen og forårsake celledød (1). Blinatumomab er dermed målrettet mot kreftceller som er i et forstadie (prekursor) til B-celler.

Blinatumomab har følgende godkjente indikasjoner i Norge (2):

- Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
- Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease)  $\geq 0,1\%$ .
- Som monoterapi til behandling av barn  $\geq 1$  år med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL etter å ha mottatt minst 2 tidligere behandlinger eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Dette metodevarselet omfatter blinatumomab som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease)  $\geq 0,1\%$ .

Blinatumomab administreres som intravenøs infusjon.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved en ukontrollert vekst av hvite blodceller i beinmargen som fortrenger eller hemmer veksten av de normale beinmargscellene. Leukemi deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av kreftcellene. Ved akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) oppstår det en hurtig, ukontrollert vekst av umodne, hvite blodceller kalt lymfoblaster, som vanligvis vil modnes videre til T- eller B-celler (3,4).

Minimal residualsykdom (MRD) er en betegnelse på et lite antall kreftceller som kan være igjen i en pasient etter behandling når pasienten er i remisjon. MRD er en prognostisk biomarkør som antyder økt fare for tilbakefall av kreftsykdommen etter behandling. Tilbakefall er den viktigste årsaken til tidlig død ved ALL.

ALL er den vanligste leukemiformen blant barn (6), men forekommer også hos voksne, spesielt de over 65 år (7). Totalt diagnostiseres omtrent 60-70 nye tilfeller av ALL hvert år i Norge, og samlet 5-årsoverlevelse er på 40-60% (7).

#### Dagens behandling

Dagens behandlingstilbud ved ALL er komplekst, og avhenger av blant annet pasientens alder, helsetilstand, sykdommens natur hos den enkelte og tidligere behandlinger. Behandlingstilbudet kan inkludere både cytostatika og allogene stamcelletransplantasjon (5). Prinsippet for behandling av ALL er vanligvis å gi cytostatikaterapi som reduserer, og i beste fall utrydder kreftcellene (3). Pasienter over 65 år har høy risiko for behandlingsrelatert død, så behandling i denne gruppen tar vanligvis sikte på livsforlengelse uten for høy behandlingsrelatert toksisitet (5).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder ID2015\_013) (8). Vi har identifisert en norsk metodevurdering til beslektet indikasjon med et annet virkestoff (se Nye Metoder ID2016\_087) (9).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (10, 11)

##### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel per 2017 (12)

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med B-precursor ALL (N=21)	Blinatumomab	Ingen	Andel pasienter med MRD-respons innen 4 behandlings-sykluser med blinatumomab	<a href="#">NCT00560794</a> , fase II-studie	November 2014 (13)
Voksne pasienter med B-precursor ALL med tilbakefall etter minst 3 behandlingsblokker med kjemoterapi (N=116)	Blinatumomab	Ingen	Andel pasienter med MRD-respons i første behandlings-syklus med blinatumomab	<a href="#">NCT01207388</a> , fase II-studie	Januar 2019 (14)

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

#### Hovedkilder til informasjon

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremskriver et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

- 1) Orphan designation – Blinatumumab: European Medicines Agency [Lest 05. April 2017]. Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000637.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000637.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
- 2) Preparatomtale – . Tilgjengelig fra: SPC-Blinicyto:European Medicines Agency [16.09.2019]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf)
- 3) Leukemi: Oncoclex [Oppdatert 06. mai 2013]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Leukemi>
- 4) Leukemi (blodkreft): Helsenorge. [Oppdatert 30.07.2019] Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/krefit/leukemi-blodkreft>
- 5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer: Helsedirektoratet [Oppdatert september 2018], <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- 6) Leukemi hos barn: Kreftforeningen [Oppdatert 28.08.2019]. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/blodkreft-og-leukemi-hos-barn/>
- 7) Norge – Akutt lymfatisk leukemi: NORDCAN [Oppdatert 26.03.2019]. Tilgjengelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/StatsFact.asp?cancer=450&country=578>
- 8) Blinatumomab: Behandling av residiverende eller refraktær Philadelphia-negativ akutt B-lymfoblastisk leukemi: Helsedirektoratet [Hentet 09. oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/blinatumomab-blincyto>
- 9) Inotuzumab ozogamicin (Besponsa) Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi. [Hentet 23. september 2019] <https://nyemetoder.no/metoder/inotuzumab-ozogamicin-besponsa>
- 10) Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity [Publisert 24.07.2019] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta589/chapter/1-Recommendations>
- 11) Buie LW et al. (2015). Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Ann Pharmacother. 49(9),1057-67. Sammendrag tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041811>
- 12) Blinatumomab (Blinicyto) for B-precursor acute lymphoblastic leukaemia minimal residual disease – patients in remission. (2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, NHS. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Blinatumomab-April-2016.pdf>
- 13) Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J Clin Oncol. 2011; 29(18):2493-2498 Tilgjengelig fra: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.32.7270?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.32.7270?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed)
- 14) Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al. (2018) Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 131 (14):1522-1531 Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027091/>

Dato for første publisering	19.05.2017
Siste oppdatering	27.11.2019