

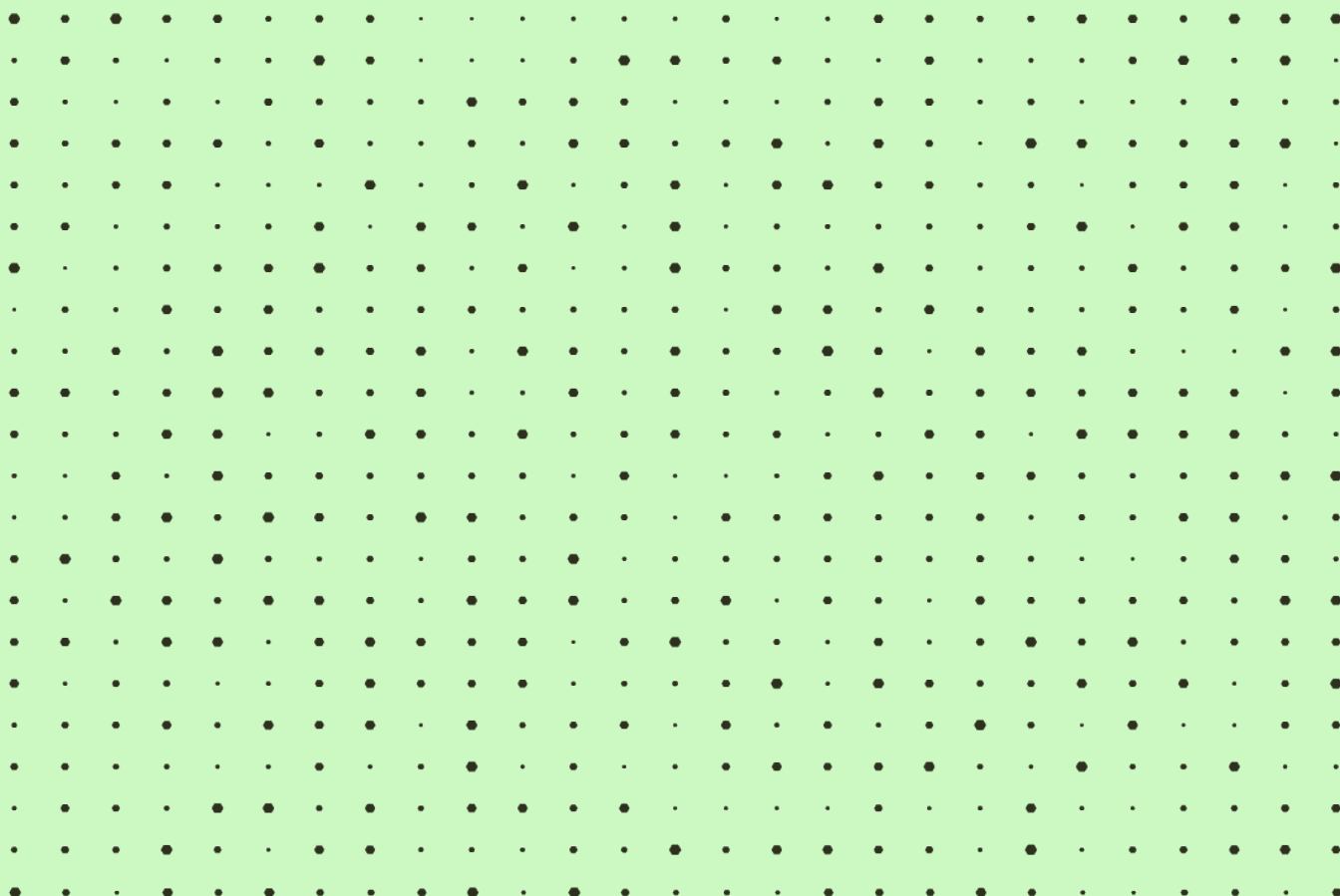
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Blinatumomab (Blinicyto)

Som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

ID2021_047

24.04.2025



Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	1
Forord	2
Logg	3
Forkortelser	4
Metodevurdering av ID2021_047	5
Metode	5
Bakgrunn	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
1. Klinisk evidensgrunnlag	13
1.1 Oversikt over relevant studie	13
1.2 Resultater	14
1.2.1 Effekt	14
1.2.2 Sikkerhet	16
2. Metodevurderinger fra andre land	20
3. Økonomi	22
3.1 Legemiddelkostnader	22
Referanser	24

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helse-tjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår», for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemiddelets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven §13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	23-08-2018 og 23-01-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-03-2021 og 23-09-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	Produsent har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	N.A.*
Saken tildelt saksutreder(e)	11-02-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	N.A.*
Rapport ferdigstilt	24-04-2025
Saksbehandlingstid hos DMP (fra saken ble tildelt saksutreder)	72 dager

* I samråd med Bestillerforum for nye metoder, ble det besluttet at det ikke var aktuelt å rekruttere medisinske fageksperter til denne metodevurderingen. Medisinske fageksperter har derfor heller ikke blitt kontaktet.

N.A.: ikke aktuelt

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Uønskede medisinske hendelser
ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
AUP	Apotekenes utsalgspris
CR	Komplett respons
CRh	Komplett respons med ufullstendig hematologisk restitusjon
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
MRD	Minimal restsykdom (minimal residual disease)
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
RFS	Tilbakefallsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAE	Alvorlige uønskede medisinske hendelser

Metodevurdering av ID2021_047

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Blincyto (blinatumomab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av blinatumomab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum for nye metoder. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen.

DMP bestilte dokumentasjon til metodevurderingen 22.02.2021 fra rettighetshaver, Amgen. Amgen har imidlertid ikke sendt inn dokumentasjon, og DMP har heller ikke mottatt noen konkret tidsplan for når Amgen estimerer å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget. DMPs vurdering tar derfor utgangspunkt i offentlig tilgjengelig dokumentasjon om blinatumomab, med særlig vekt på EMAs vurderinger.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_047: Oppdrag om metodevurdering ble opprinnelig gitt av Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021. Saken ble revurdert av Bestillerforum 23.09.2024, og med bakgrunn i at Amgen ikke har levert dokumentasjon for en metodevurdering, ble oppdraget da oppdatert til: <i>En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogeen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i> DMP anbefaler at bestillingen oppdateres i henhold til indikasjonen som ble godkjent 23.01.2025: <i>En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av barn ≥1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst 2 tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogeen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i>
Legemiddelfirma	Amgen Europe B. V.
Preparat	Blincyto
Virkestoff	Blinatumomab
ATC-kode	L01FX07
Aktuell indikasjon	Blinatumomab (Blincyto) er indisert som monoterapi til behandling av barn ≥1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogeen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Blinatumomab fikk første MT i Norge i 2015 (annen indikasjon), og MT 23.08.2018 for indikasjonsutvidelsen som denne metodevurderingen gjelder for (opprinnelig indikasjonsordlyd). Indikasjonsordlyden ble senere endret etter positiv vurdering (12.12.2024) av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA), til å gjelde for barn ≥1 måned (MT for denne endringen 23.01.2025).

	Blinatumomab ble tilkjent «orphan» status av EU-kommisjonen (24.07.2009) for behandling av ALL, og aktuell indikasjon faller inn under denne statusen (1).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Blinatumomab (Blincyto) er indisert: - som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg. ID2015_013: Besluttet ikke innført 13.06.2016 (OBS – den opprinnelig godkjente indikasjonen har senere blitt endret). - som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (<i>Minimal Residual Disease</i>) større enn eller lik 0,1 %. <u>ID2019_118</u>: Besluttet innført 22.11.2021, under definerte vilkår. - som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 måned med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsbehandling. <u>ID2021_036</u>: Besluttet innført 20.01.2025. - som monoterapi som del av konsolideringsterapi for behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL. <u>ID2024_069</u>: Dokumentasjon til metodevurdering er bestilt, og DMP venter på at firma skal sende inn dokumentasjonen som er nødvendig for å utarbeide en metodevurdering.
Virkningsmekanisme	Blinatumomab er et bispesifikt, T-celleaktivatormolekyl som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av B-celler og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellereseptor (TCR)-komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomab-immunterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklont av natur og uavhengig av humane leukocyttantigen (HLA)-molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom T-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19-positive-celler.
Dosering	Pasienter med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL kan innledningsvis få 2 behandlingssykluser. En enkelt behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig infusjon. Mellom hver behandlingssyklus er det en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker). Anbefalt daglig dose baseres på kroppsvekt. Pasienter som veier 45 kg eller mer mottar en fastdose, mens for pasienter som veier under 45 kg beregnes dosen ut fra pasientens kroppsoverflateareal.

	<u>Kroppsvekt ≥ 45 kg (fastdose):</u> - Syklus 1: - o Dag 1-7: 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon - o Dag 8-28: 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon - Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager - Påfølgende sykluser: - o Dag 1-28: 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon - o Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager <u>Kroppsvekt < 45 kg (kroppsoverflateareal):</u> - Syklus 1: - o Dag 1-7: 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$) - o Dag 8-28: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$) - Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager - Påfølgende sykluser: - o Dag 1-28: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ via kontinuerlig infusjon (ikke overskrid 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$) - o Dag 29-42: Behandlingsfritt intervall på 14 dager Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon (CR/CRh) etter 2 behandlings-sykluser kan, i henhold til preparatomtalen, få opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling med blinatumomab, basert på individuelle nytte-/risiko-vurderinger. DMP påpeker at det ved andre tidligere vurderte/bestilte indikasjoner for blinatumomab, har kommet innspill om at det i klinisk praksis er aktuelt å gi færre sykluser enn maksimaldosering angitt i preparatomtalen.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger en forhandlet, rabattert legemiddelpris på blinatumomab. Legemiddelkostnader basert på konfidensiell pris vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Bakgrunn

Sykdom

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller (leukocytter) i beinmargen. Sykdommen deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike celletypene, og begge typer finnes i myelogen og lymfatisk form. Ved akutt leukemi skjer sykdomsutviklingen svært hurtig. Akutt leukemi deles videre inn i to hovedgrupper, der akutt lymfatisk leukemi (ALL) utgjør den ene av dem (2). Akutt leukemi er den hyppigste kreftformen hos barn, og ALL utgjør cirka 85 % av tilfellene. Kreftcellene utgår fra umodne lymfocytter (forstadier til B-celler [pre-B ALL] eller T-celler), i sjeldne tilfeller fra modne B-celler. ALL er vanligst hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. Sykdommen har som oftest en gunstig prognose, med 5-års overlevelse på 88,7 % (3). Ca. 15 % av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. Prognosen etter residiv av ALL er dårligere enn ved første gangs behandling, med opp mot 50 % sjanse til helbredelse ved sene residiver, dårligere ved tidlige residiver (4). Prognosen blir stadig dårligere for hvert residiv som pasienten opplever, og pasienter med refraktær sykdom har ytterligere forverret prognose sammenliknet med pasienter med residiv (5).

Pasientgrunnlag i Norge

Kreft hos barn og unge er sjelden. I 2023 var det 214 nye tilfeller av kreft hos barn under 18 år i Norge, og av disse var det 54 barn/unge (0-17 år) som fikk akutt leukemi (3). Med et anslag om at ca. 85 % av tilfellene med akutt leukemi er ALL, tilsier dette at om lag 45 pasienter (barn/unge) blir diagnostisert med ALL årlig i Norge. Det er anslått at ALL-residiv vil komme opp i et antall av 5-10 nye tilfeller årlig i Norge (4).

Blinatumomab er godkjent for en undertype av B-celleprekursor ALL, såkalt Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, hos pediatriske pasienter med residiverende eller refraktær sykdom etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. DMP er ikke kjent med hvor mange pasienter dette vil være aktuelt for, men antar, basert på den noe innsnevrede indikasjonen i dette tilfellet, at antallet ligger noe under det anslåtte årlige antallet på 5-10 pasienter (barn/unge) med ALL-residiv.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdatert i mai 2020 (4). Generelt foregår behandling av ALL hos barn etter felles nordiske retningslinjer vedtatt av NOPHO (Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi), og det finnes egne behandlingsprotokoller for ALL hos barn. Det anbefales at pasienter med ALL bør behandles etter den til enhver tid gjeldende NOPHO-protokollen, som ved tidspunkt for publisering av handlingsprogrammet var en pilotversjon av ALLTogether (A2G)-protokollen (ingen randomisering i pilotfasen), mens fullversjonen av A2G var forventet åpnet i løpet av 2020 og innebærer randomisering til ulike typer behandling. Det kreves skriftlig, informert samtykke fra foreldrene for inklusjon i A2G-protokollen, som er en kombinert behandlings- og forskningsprotokoll (4).

Den innledende behandlingen har som mål å slå sykdommen tilbake slik at man ikke finner kreftceller i kroppen lenger (komplett remisjon). I denne fasen blir ulike kombinasjoner av cytostatika (kjemoterapi) gitt intravenøst, som regel i kombinasjon med steroider/glukokortikoider. Behandlingsintensiteten avgjøres av hvilken risikogruppe barnet tilhører. Risikogruppen er definert ut fra et sett sykdomskriterier som dels er til stede på diagnosetidspunktet og dels viser seg som respons på behandlingen underveis (antall hvite blodlegemer, alder, immunfenotype [B-celleprekursor vs. T-celle], cytogenetikk [visse definerte molekyllærbiologiske karakteristika] og respons på behandling [definert som antall gjenværende leukemiske blaster i beinmargen ved definerte tidspunkter]). Det er en protokoll for hver risikogruppe, og følgende risikogrupper finnes: standard risiko (SR), intermediær risiko-lav (IRL), intermediær risiko-høy (IRH) og høyrisiko (HR). Behandlingen i A2G-protokollen er inndelt i en induksjonsfase, konsolideringsfaser, sen intensivering og vedlikehold (gjelder for SR- og IR-gruppene), mens pasienter med HR-ALL, istedenfor en vanlig vedlikeholdsfasen, får intensivert kjemoterapi, stamcelletransplantasjon (SCT) eller genterapi (CAR-T-behandling). SCT vil være aktuelt for de som har dårlig respons på cellegift de 4 første ukene eller ikke blir kreftfrie i løpet av 2-3 måneders behandling. Varigheten av behandlingen er 2 år fra avsluttet induksjonsbehandling for alle risikogrupper unntatt pasienter som får behandling med SCT eller CAR-T (4, 6).

Ifølge det nasjonale handlingsprogrammet (kreft hos barn) finnes det egne behandlingsprotokoller for spedbarns-ALL (barn <1 år ved diagnose), og NOPHO anbefaler bruk av den såkalte «Interfant 06»-protokollen. Protokollen inneholdt tidligere en randomisering, men dette er avsluttet og man bruker standard behandlingsarm. Protokollen brukes i Norge som «beste tilgjengelige behandling», og man har fulgt standardarmen hele tiden. Også for deltakelse i denne protokollen kreves et eget samtykke fra foreldrene. Alle risikogrupper følger i prinsippet samme behandling, men pasienter i høyrisiko-

gruppen og pasienter i intermediærgruppen med dårlig terapierespons, tilbys i tillegg stamcelletransplantasjon.

Det har tradisjonelt ikke vært noen ensartet behandling av residiv i Norge eller Norden.

Tisagenlekleucel (Kymriah) ble besluttet innført av Beslutningsforum (17.12.2018) «i tråd med godkjent preparatomtale til behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall» (7). I forbindelse med metodevurderingen av tisagenlekleucel ble det gitt innspill fra medisinske fageksperter om at annen aktuell behandling for pasientgruppen er klofarabin (Evoltra) i kombinasjon med etoposid og syklofosamid (CEC) eller blinatumomab (Blincyto), begge etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter hvor dette er egnet.

Plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen

Det antas at blinatumomab (Blincyto) vil bli brukt i samsvar med anbefalingene i den godkjente preparatomtalen (8). I henhold til den godkjente indikasjonen for denne metodevurderingen, er blinatumomab (Blincyto) indisert til behandling av barn i alderen ≥ 1 måned med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

I tillegg til tisagenlekleucel, finnes det også et annet legemiddel, klofarabin (Evoltra), som ble markedsført i Norge i 2007. Klofarabin er godkjent til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter som har residivert eller er refraktære etter minst to tidligere behandlingsregimer, hvor ingen andre behandlingsalternativer forventes å gi varig respons. Sikkerhet og effekt er undersøkt i studier med pasienter ≤ 21 år ved førstegangsdiagnose (9). Det foreligger imidlertid ingen metodevurdering av klofarabin.

De tre nevnte behandlingene (blinatumomab, tisagenlekleucel og klofarabin) har en mye tilsvarende indikasjon, og alle vil kunne betraktes som behandling i sen linje (sistelinjebehandling) hos de aktuelle pediatriske pasientene. Det ble imidlertid innført en begrensning knyttet til bruken av tisagenlekleucel (Kymriah), som innebærer at behandlingen kun skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF (OUS). Tilsvarende begrensning gjelder ikke for de to andre behandlingene (blinatumomab og klofarabin). Det antas at dette vil kunne ha en viss betydning for hvilken behandling som blir vurdert og foretrukket for den enkelte pasient.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av blinatumomab som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), ble undersøkt i den åpne, én-armete, ukontrollerte fase I/II-studien MT103-205. Pasientene som ble inkludert i studien var i andre eller senere hematologisk (beinmargs-) residiv, eller i et hvilket som helst margresidiv etter allogen stamcelletransplantasjon (HSCT), eller var refraktære overfor andre behandlinger, og hadde >25 % blaster i beinmargen.

Den primære populasjonen for å dokumentere effekt var pasienter som mottok minst én infusjon av blinatumomab ved anbefalt dose ($5-15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$) ($n=70$). Følgende effektdata kan trekkes fram for denne populasjonen:

- 20 av 70 pasienter (28,6 %) oppnådde komplett respons (CR/CRh) innen de to første behandlingssyklusene, der 17 av 20 tilfeller (85 %) oppstod innen første behandlingssyklus.

- Fire pasienter (5,7 %) oppnådde M1 beinmarg (<5 % blaster i beinmarg), men oppnådde ikke restitusjonskravet for perifert blodtall for komplett respons (CR/CRh).
- Elleve av de 20 pasientene (55 %) som oppnådde CR/CRh gjennomgikk allogen HSCT.
- Komplette respons (CR/CRh) ble oppnådd hos:
 - o 40,0 % (4/10 pasienter) i aldersgruppa under 2 år
 - o 30,0 % (6/20 pasienter) i aldersgruppa 2–6 år
 - o 25,0 % (10/40 pasienter) i aldersgruppa 7–17 år.
- Median OS for pasientene som mottok blinatumomab ved anbefalt dose var 7,5 måneder (95 % KI: 4,0-11,8 måneder).

Resultatene fra MT103-205-studien støttes også av de endelige resultatene fra RIALTO-studien, en åpen forlengelsesstudie med blinatumomab hos pediatriske pasienter i alderen >28 dager til <18 år med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL. Pasientene som ble inkludert i RIALTO-studien var generelt mye tilsvarende som dem som ble inkludert i MT103-205-studien, men kravet til blaster i beinmargen var lavere i RIALTO-studien (>5 %). Følgende effektdata kan trekkes fram fra RIALTO-studien:

- 62 % (68/110 pasienter) oppnådde CR, og 52 % (57/110 pasienter) oppnådde CR med MRD-respons, i løpet av de to første behandlingssyklusene med blinatumomab.
- 73,5 % (50/68 pasienter) gikk videre til allogen HSCT blant pasientene som oppnådde CR etter de to første behandlingssyklusene. Blant pasientene som ikke oppnådde CR etter de to første behandlingssyklusene, fikk de fleste ikke allogen HSCT (76,0 %; 19/25 pasienter).
- Median RFS var 8,5 måneder (95 % KI: 4,7-14,0) blant pasientene som oppnådde CR i løpet av de to første behandlingssyklusene, og var vesentlig bedre hos pasienter med MRD-respons (8,0 måneder; 95 % KI: 3,4-10,1) sammenliknet med pasienter uten MRD-respons (2,8 måneder; 95 % KI: 0,3-9,2).
- Median OS var 14,6 måneder (95 % KI: 11,0-ikke estimerbar). Median OS var ikke estimerbar hos pasienter med MRD-respons (95 % KI: NE-NE), mens den var 9,3 måneder (95 % KI: 5,2-14,6) hos pasienter uten MRD-respons (hasardrate: 0,18; 95 % KI: 0,08-0,39).
- Det ble vist forbedret OS hos pasienter som fikk allogen HSCT etter blinatumomab-behandling sammenliknet med pasienter som ikke fikk allogen HSCT (hasardrate: 0,16; 95 % KI: 0,08-0,32).
- Ett-års sannsynlighet for OS var høyere hos pasienter som fikk allogen HSCT etter blinatumomab sammenliknet med pasienter som ikke fikk allogen HSCT (87 % versus 29 %).

Disse funnene virker lovende, tatt i betraktning at det er snakk om en pasientpopulasjon som har hatt gjentatte residiv (etter minst to tidligere behandlinger eller etter tidligere allogen stamcelle-transplantasjon), eller var refraktære overfor andre behandlinger. Det er imidlertid ikke mulig å si noe om den relative effekten av blinatumomab hos denne pasientgruppen sammenliknet med annen (standard) behandling, ettersom det ikke var inkludert noen kontrollarm i de to studiene (MT103-205 og RIALTO).

Randomiserte kliniske studier har vist en (mulig) overlevelsesgevinst hos barn tidligere i sykdomsforløpet, som belyst i den tidligere metodevurderingen ID2021_036 (10). Hvorvidt dette kan gi støtte for en antakelse om overlevelsesgevinst for blinatumomab også i den aktuelle pasientpopulasjonen som er omhandlet i denne metodevurderingen er ikke kjent.

Behandling med blinatumomab kan resultere i alvorlige bivirkninger. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene var: feber, febril nøyтроpeni, cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), sepsis, utstyrrelatert infeksjon, overdosering, kramper, respirasjonssvikt, hypoksi, pneumoni og multiorgansvikt.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med blinatumomab i aktuell pasientpopulasjon i den pivotale studien (MT103-205), sammenliknet med det som er identifisert hos voksne pasienter. Bivirkninger som ble observert hyppigere (≥10 % forskjell) hos den pediatriske populasjonen sammenliknet med den voksne populasjonen var: anemi, trombocytopeni, leukopeni, feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, vektøkning og hypertensjon.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon under kapitlet «Legemiddelkostnader».

Godkjent dosering i preparatomtalen for gjeldende indikasjon er 2 behandlingssykluser, med mulighet for opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling, basert på individuelle nytte/risiko-vurderinger. Det er i denne saken ikke innhentet innspill fra medisinske fageksperter om forventet bruk i norsk klinisk praksis. Det er derfor knyttet usikkerhet til hva som vil være gjelde dosering for denne aktuelle indikasjonen i norsk klinisk praksis (dvs. hvor mange behandlingssykluser som den enkelte pasient vil gjennomgå).

DMP påpeker at det ved andre tidligere vurderte/bestilte indikasjoner for blinatumomab har kommet innspill om at det i klinisk praksis er aktuelt å gi færre sykluser enn maksimaldosering angitt i preparatomtalen. ID2019_118 (voksne pasienter) er innført med vilkår, bl.a. at kun én syklus skal gis (preparatomtalen angir 1 syklus som induksjonsbehandling etterfulgt av opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling). I ID2024_069 (voksne pasienter) har det også blitt gitt innspill fra fagmiljøet om at kun én syklus vil være aktuelt i norsk klinisk praksis (preparatomtalen angir opptil 4 sykluser med konsolideringsbehandling). På den andre siden har det i forbindelse med ID2021_036 (pediatriske pasienter) blitt foreslått å legge til en andre behandlingssyklus (én ekstra) av blinatumomab hos selekterte pasienter etter nøye individuell vurdering, før stamcelletransplantasjon (preparatomtalen angir kun 1 syklus blinatumomab etter induksjon og 2 runder/sykluser med konsoliderende cellegiftbehandling).

Det bemerkes samtidig at gjennomsnittlig antall behandlingssykluser var 1,5 i den kliniske studien som ligger til grunn for aktuell indikasjon (MT103-205-studien), og det var kun 3 av 70 pasienter (4,3 %) som fullførte 5 behandlingssykluser. Også i RIALTO-studien var det et lite antall pasienter som fullførte 5 behandlingssykluser (5 av 110 pasienter; 4,5 %). DMP antar derfor at det kun vil være et svært lite antall pediatriske pasienter hvor det kan være aktuelt å gjennomføre alle 5 behandlingssykluser.

Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, og spenner fra om lag 514 200 NOK for de aller minste barna, til 1 748 100 NOK for de eldste barna/ungdommer. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkludert mva.), inkluderer legemiddelsvinn (ingen deling av hetteglass), og legger til grunn at pasienten gjennomfører de to første behandlingssykluser med blinatumomab.

Legemiddelkostnader for blinatumomab basert på forhandlet, rabattert (konfidensiell) legemiddelpris vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvalitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av sykdommen for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

ALL er den vanligste formen for leukemi blant barn og utgjør cirka 85 % av tilfellene. Den er mest vanlig hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. ALL har som oftest en god prognose (3). Ca. 15 % av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. Prognosen etter residiv av ALL er dårligere enn ved første gangs behandling, med opp mot 50 % sjanse til helbredelse ved sene residiver, dårligere ved tidlige residiver (4). Prognosen blir stadig dårligere for hvert residiv som pasienten opplever, og pasienter med refraktær sykdom har ytterligere forverret prognose sammenliknet med pasienter med residiv (5).

Pasientene som omfattes av denne metodevurderingen er pediatriske pasienter i alderen ≥ 1 måned med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Dette er å anse som en svært alvorlig sykdom.

I en tidligere metodevurdering av tisagenlecleucel (Kymriah) (ID2017_093) (11) ble det estimert et absolutt prognosetap (APT) på om lag 51 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for pediatriske og unge voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL behandlet med klofarabin i kombinasjon med etoposid og syklofosamid (CEC), etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter hvor dette var egnet.

Sykdommen er sjelden, og blinatumomab ble tilkjent «*orphan*» status i 2009.

Usikkerhet

Studie MT103-205 ligger i all hovedsak til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonsutvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er en åpen, én-armet, ukontrollert fase I/II-studie. Det er en svakhet at MT103-205-studien er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av blinatumomab opp mot dagens behandling. Det foreligger også endelige resultater fra RIALTO-studien, men også den studien er en åpen, én-armet og ukontrollert studie.

Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter (som RFS og OS). Et slikt studiedesign har lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en én-armet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og får mer systematisk oppfølging.

Amgen har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen, og det er ikke utarbeidet en helseøkonomisk modell som kan benyttes til å estimere kostnadseffektiviteten av behandling med blinatumomab sammenliknet med annen behandling som benyttes i norsk klinisk praksis ved den aktuelle indikasjonen.

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (5, 12), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen som omtales i denne metodevurderingen (8). Studien som i all hovedsak ligger til grunn for EMAs vurdering er MT103-205. Oversikt over studien er presentert i Tabell 2, og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over studien MT103-205 som ligger til grunn for markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen, oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport (EPAR) (REF) (5, 8)

Studie MT103-205	
Studie ID	NCT01471782
Design	Fase I/II, åpen, én-armet, ukontrollert studie Fase I: dosebestemmende og utvidet farmakokinetikk (PK)-fase Fase II: én-armet effektdel (inkl. sikkerhet) ved bruk av valgt regime fra fase I-delen av studien
Studielokasjon	Global, multisenterstudie (Frankrike, Italia, Nederland, Tyskland, Storbritannia og USA).
Populasjon	Pediatriske pasienter <18 år. Residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi; dvs. andre eller senere hematologisk (beinmargs-) residiv, eller i et hvilket som helst margresidiv etter allogen stamcelletransplantasjon (HSCT), eller refraktær overfor andre behandlinger, og med >25 % blaster i beinmargen. n=93 (hele studien) n=49 (fase I) n=44 (fase II)
Intervensjon	Fase I bestod av to deler: - Del 1: Ulike dosenivåer blinatumomab ble testet: 5-30 µg/m²/dag. Maksimal tolererbar dose (MTD) for blinatumomab ble funnet å være 15 µg/m²/dag. - Del 2: Dosering som ble valgt for videre bruk var 5-15 µg/m²/dag gitt som opptapping, dvs. 5 µg/m²/dag gitt første behandlingsuke (dag 1-7) og deretter 15 µg/m²/dag på dag 8-28 i syklus 1, og videre 15 µg/m²/dag på dag 1-28 for etterfølgende sykluser. Doseringen ble undersøkt i tre alderskohorter (<2 år, 2-6 år og 7-17 år). Fase II: 5-15 µg/m²/dag blinatumomab gitt som opptapping, som beskrevet over. Blinatumomab ble administrert som monoterapi, og som kontinuerlig intravenøs infusjon over 4 uker, etterfulgt av en behandlingsfri periode på 2 uker (6 uker/syklus). Dosejustering var mulig ved bivirkninger. Behandlingsvarighet: opp til 5 sykluser blinatumomab (7,5 måneder).
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Fase I (del 1): Maksimal tolererbar dose (MTD)

	Fase II: andel pasienter med komplett respons (CR) i løpet av de to første behandlingssyklusene
Viktige sekundære endepunkter	Det var en rekke sekundære endepunkter i studien (fase I/II), bl.a.: - Varighet av komplett respons (CR) - Tid til hematologisk tilbakefall (>25 % blaster i beinmarg) - Totaloverlevelse (OS) - Tilbakefallsfri overlevelse (RFS) - Andel pasienter som får allogen stamcelletransplantasjon (HSCT) etter behandling med blinatumomab - Andel pasienter med antistoffdannelse (ADA) mot blinatumomab - Sikkerhet (bivirkninger)
Observasjonstid	Opptil 24 måneders oppfølging etter oppstart av blinatumomab-behandling
Datakutt	Primæranalyse: 12.01.2015 Endelig analyse: 24.05.2016 (24 måneders oppfølging)

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

Den primære populasjonen for å dokumentere effekt, er pasienter som mottok minst én infusjon av blinatumomab ved anbefalt dose (5-15 µg/m²/dag), og omfattet 70 pasienter (n=26 i fase I og n=44 i fase II av studien). Blant disse var det 10 barn (14,3 %) i alderen 7 måneder til 2 år, 20 barn (28,6 %) i alderen 2-6 år og 40 barn/unge (57,1 %) i alderen 7-17 år. Medianalderen blant de behandlede pasientene var 8 år. Gjennomsnittlig antall behandlingssykluser var 1,5, og det var 3 av 70 pasienter (4,3 %) som fullførte 5 behandlingssykluser. De vanligste årsakene til ikke å fullføre 5 behandlingssykluser var manglende effekt (23/70 pasienter, 32,9 %), ansvarlig leges avgjørelse (11/70 pasienter, 15,7 %), andre grunner (11/70 pasienter, 15,7 %) og stamcelletransplantasjon (HSCT) (8/70 pasienter, 11,4 %). 40 av 70 pasienter (57,1 %) hadde gjennomgått allogen HSCT før de mottok blinatumomab, og 39 av 70 pasienter (55,7 %) hadde refraktær sykdom. De fleste (52/70 pasienter, 74,3 %) hadde høy tumorbyrde (≥50 % leukemiske blaster i beinmarg) ved baseline, med en median på 75,5 % blaster i beinmarg. Over halvparten av pasientene (37/70 pasienter, 52,8 %) hadde to eller flere tidligere residiv, og de fleste (50/70 pasienter, 71 %) hadde residiv innen 6 måneder forut for oppstart med blinatumomab-behandling (mediantid fra siste residiv til oppstart blinatumomab-behandling var 1,92 måneder [spredning: 0,1-13,7 måneder]) (5).

20 av 70 pasienter (28,6 %) oppnådde komplett respons (CR/CRh) innen de to første behandlingssyklusene, der 17 av 20 tilfeller (85 %) oppstod innen første behandlingssyklus. Fire pasienter (5,7 %) oppnådde M1 beinmarg (<5 % blaster i beinmarg), men oppnådde ikke restitusjonskravet for perifert blodtall for komplett respons (CR/CRh). Elleve av de 20 pasientene (55 %) som oppnådde CR/CRh gjennomgikk allogen HSCT. Komplette respons (CR/CRh) ble oppnådd hos 40,0 % (4/10 pasienter) i aldersgruppa under 2 år, hos 30,0 % (6/20 pasienter) i aldersgruppa 2-6 år og hos 25,0 % (10/40 pasienter) i aldersgruppa 7-17 år.

Tre pasienter <1 år som var refraktære til tidligere behandling og uten tidligere allogen HSCT, mottok én syklus blinatumomab med en dose på 5-15 µg/m²/dag. Ingen av de 3 pasientene under 1 år oppnådde komplett respons (CR/CRh); én pasient hadde progressiv sykdom (totaloverlevelse/OS på 2,3 måneder) og to responderte ikke (OS henholdsvis 1,1 måned og 8,7 måneder).

Median OS for pasientene som mottok blinatumomab ved anbefalt dose (n=70) var 7,5 måneder (95 % KI: 4,0-11,8 måneder) (8).

Tabell 3 viser utfyllende effektresultater fra studie MT103-205, inkludert noen av de sekundære effektendepunktene.

Tabell 3: Effekteresultater hos pasienter <18 år med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL (studie MT103–205) (8)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95 % KI]	20 (28,6 %) [18,4–40,6 %]
CR, n (%) [95 % KI]	11 (15,7 %) [8,1–26,4 %]
CRh [*] , n (%) [95 % KI]	9 (12,9 %) [6,1–23,0 %]
Fullstendig MRD-respons for CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	11/20 (55,0 %) [31,5–76,9 %]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3 %]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3 %]
Median residiv ^e -fri overlevelse (RFS) ^e for CR/CRh [*] [95 % KI]	6,8 måneder [2,2 til 12,0 måneder]
Median totaloverlevelse [95 % KI]	7,5 måneder [4,0 til 11,8 måneder]
Mortalitet 100 dager etter alloHSCT ^f	
n/N (%), [95 % KI]	1/6 (16,7 %) [2,5–72,7 %]

^a CR ble definert som M1-marg (≤ 5 % av blaster i benmargen), ingen tegn til sirkulerende blaster eller ekstramedullær sykdom og fullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater $> 100\,000$ /mikroliter og absolutt nøytrofittall [ANC] $> 1\,000$ /mikroliter) og uten residiv innen 28 dager.

^b CRh^{*} ble definert som M1-marg (≤ 5 % blaster i benmargen), ingen tegn til sirkulerende blaster eller ekstramedullær sykdom og delvis restitusjon av perifert blodtall (plater $> 50\,000$ /mikroliter og ANC > 500 /mikroliter) og uten residiv innen 28 dager.

^c Fullstendig MRD-respons, ingen påviselige tegn på leukemiske celler enten via PCR eller flowcytometri.

^d n1: Antall pasienter som nådde MRD-respons og den respektive remisjonsstatusen. n2: Antall pasienter som oppnådde den respektive remisjonsstatusen. Én CR/CRh^{*}-responder med manglende MRD-data ble ansett som en MRD-nonresponder.

^e Residiv ble definert som hematologisk tilbakefall (blaster i benmargen på over 25 % etter CR) eller ekstramedullært tilbakefall.

^f Kun pasienter med HSCT i CR/CRh^{*}-remisjon (uten bruk av anti-leukemiske legemidler før HSCT) er inkludert.

Den opprinnelig godkjente indikasjonen, som er omhandlet i denne metodevurderingen, var begrenset til å gjelde for barn i alderen 1 år eller eldre, basert på tilgjengelig dokumentasjon ved tidspunkt for EMAs vurdering (august 2018) (5). Indikasjonen fikk relativt nylig såkalt «*positive opinion*» fra EMA til å utvides til barn i alderen 1 måned eller eldre (desember 2024) (12), og formell godkjennelse fra EU-kommisjonen for denne indikasjonsutvidelsen ble gitt 23.01.2025. Dokumentasjon for denne siste indikasjonsutvidelsen er basert på populasjonsbaserte farmakokinetiske (PBPK) modeller og simuleringer, med utgangspunkt i oppdaterte og ekstrapolerte farmakokinetikkdata fra flere ulike kilder (studier i voksne og pediatriske pasienter med ALL).

I tillegg til MT103-205-studien, omtales også en annen studie i EPAR, RIALTO-studien. RIALTO-studien var en åpen forlengelsesstudie med blinatumomab (såkalt *Expanded Access Study*), til pediatriske pasienter i alderen >28 dager til <18 år med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL. Pasientene som ble inkludert i studien var i andre eller senere beinmargsresidiv, eller i et hvilket som helst margresidiv etter alloge HSCT, eller var refraktære overfor andre behandlinger, og hadde ≥ 5 % blaster i beinmargen. Også pasienter som tidligere hadde fått behandling med blinatumomab kunne inkluderes i studien. Det var kun én behandlingsarm i studien. Ved tidspunktet for indikasjonsutvidelsen pågikk RIALTO-studien fortsatt, og kun et lite antall pasienter var inkludert i studien (20 pasienter av forventet 80 pasienter). Studien ble betraktet som en støttende studie. Det foreligger nå publiserte resultater fra RIALTO-studien (endelige analyser) (13). Studiens primære endepunkt var sikkerhet/bivirkninger, mens sekundære endepunkter var andel pasienter med komplett respons (CR) og MRD-respons i løpet av de to første behandlingssyklusene, samt RFS, OS og gjennomføring av alloge HSCT etter blinatumomab-behandling. Ved siste datakutt (10.01.2020) var 110 pasienter inkludert i studien, med en medianalder på 8,5 år (spredning: 0,4–17 år). 88 % av pasientene hadde ≥ 5 % blaster ved baseline. Alle pasientene mottok minst én infusjon med blinatumomab; 43 pasienter (39,1 %) fullførte 2 sykluser, 14 (12,7 %) fullførte 3 sykluser, 6 (5,5 %) fullførte 4 sykluser, og 5 (4,5 %) fullførte 5 sykluser med blinatumomab.

I løpet av de to første behandlingssyklusene med blinatumomab, var det 68 av 110 pasienter (62 %) som oppnådde CR, og 57 av 110 pasienter (52 %) som oppnådde CR med MRD-respons. Blant pasientene som oppnådde CR etter de to første behandlingssyklusene, var det 73,5 % (50/68 pasienter; 95 % KI: 61,4-83,5) som gikk videre til alloge HSCT. Blant pasientene som ikke oppnådde CR etter de to første behandlingssyklusene, fikk de fleste ikke alloge HSCT (76,0 %; 19/25 pasienter; 95 % KI: 54,9-90,6).

Median oppfølgingstid for RFS var på 11,5 måneder (spredning: 0,0-16,3). Median RFS var 8,5 måneder (95 % KI: 4,7-14,0) blant pasientene som oppnådde CR i løpet av de to første behandlingssyklusene med blinatumomab (n=68), og var vesentlig bedre hos pasienter med MRD-respons (n=57) (8,0 måneder; 95 % KI: 3,4-10,1) sammenliknet med pasienter uten MRD-respons (n=10) (2,8 måneder; 95 % KI: 0,3-9,2). Det var en trend i retning av forbedret RFS hos pasienter som fikk alloge HSCT etter blinatumomab-behandling (n=50) sammenliknet med pasienter som ikke fikk alloge HSCT (n=18). Ved avslutning av studien var 34 pasienter fortsatt i vedvarende remisjon.

OS ble sensurert ved 18 måneder ettersom kun en subgruppe av ikke-transplanterte pasienter ble fulgt lengre enn 18 måneder. Median OS var 14,6 måneder (95 % KI: 11,0-ikke estimerbar). Median OS var ikke estimerbar hos pasienter med MRD-respons (n=57) (95 % KI: NE-NE), mens den var 9,3 måneder (95 % KI: 5,2-14,6) hos pasienter uten MRD-respons (n=19) (hasardrate: 0,18; 95 % KI: 0,08-0,39). Det ble vist forbedret OS hos pasienter som fikk alloge HSCT etter blinatumomab-behandling (n=58) sammenliknet med pasienter som ikke fikk alloge HSCT (n=52) (hasardrate: 0,16; 95 % KI: 0,08-0,32). Ett-års sannsynlighet for OS var høyere hos pasienter som fikk alloge HSCT etter blinatumomab sammenliknet med pasienter som ikke fikk alloge HSCT (87 % versus 29 %).

1.2.2 Sikkerhet

Forekomst av uønskede medisinske hendelser (AE/SAE), hos pasienter som mottok minst én infusjon av blinatumomab ved anbefalt dosering (5-15 µg/m²/dag) i studie MT103-205, er vist i Tabell 4. Data fra primært analysetidspunkt (12.01.2015), og sikkerhetsdata fra 2-års oppfølgingsperiode samt SAE som oppstod etter dette (fram til 28.02.2017) er inkludert i analysene (5).

Samlet opplevde alle pasientene (70 av 70) minst én behandlingsassosiert uønsket medisinsk hendelse (TEAE; *treatment emergent adverse events*) i studien. Forekomsten av TEAE av alvorlighetsgrad ≥3 var på 87,1 % (61/70 pasienter) og forekomsten av SAE var på 55,7 % (39/70 pasienter), som opplyses å være tilsvarende eller noe lavere enn det som tidligere har vært rapportert i en studie hos voksne (henholdsvis 82,0 % og 64,0 %). Fatale TEAE ble rapportert hos 8 pasienter (11,4 %), noe som opplyses å være tilsvarende det som tidligere har vært rapportert hos voksne (14,8 %). TEAE førte til opphold i behandlingen hos 14,3 % av pasientene (10 av 70) og til seponering av behandlingen hos 5,7 % av pasientene (4 av 70), noe som opplyses å være betydelig lavere enn det som tidligere har vært rapportert hos voksne (henholdsvis 33,3 % og 18,0 %) (5).

Behandlingsrelaterte AE er hendelser som er vurdert av ansvarlig lege som relatert til behandlingen med blinatumomab, og totalt hadde 84,3 % av pasientene (59 av 70) i MT103-205-studien slike bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥10 %) var feber (61,4 %), anemi (17,1 %), økning i ALAT (14,3 %), febril nøyтроpeni (12,9 %), kvalme (12,9 %), cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (11,4 %), hypofosfatemi (11,4 %), økning i ASAT (10,0 %), redusert antall nøyтроfile (10,0 %), redusert platetall (10,0 %) og redusert antall hvite blodceller (10,0 %) (5).

Tabell 4: Forekomst av uønskede medisinske hendelser i studie MT103-205 (5)

	Paediatric Study MT103-205 5-15 µg/m²/day (N = 70)		
	AE n	Pat n	(Pat %)
All adverse events	1216	70	(100.0)
Starting before the first infusion	9	7	(10.0)
Starting > 30 days after last infusion	3	3	(4.3)
Serious adverse events	85	40	(57.1)
Starting > 30 days after last infusion	3	3	(4.3)
Leading to death	12	11	(15.7)
Treatment-emergent adverse events	1204	70	(100.0)
Grade ≥ 3 ^a	339	61	(87.1)
Serious adverse events	77	39	(55.7)
Serious grade ≥ 3 ^a adverse events	55	28	(40.0)
Leading to interruption of blinatumomab	12	10	(14.3)
Leading to discontinuation of blinatumomab	4	4	(5.7)
Leading to death	9	8	(11.4)
Treatment related adverse events	424	59	(84.3)
Grade ≥ 3 ^a	149	38	(54.3)
Serious adverse events	17	15	(21.4)
Leading to discontinuation of blinatumomab	2	2	(2.9)
Leading to death	0	0	0

Pat. = subject

^a Adverse Events are graded by Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03

TEAEs: started between the start of the first infusion of blinatumomab and 30 days after the end of the last infusion during the core study, or started between the start of the first infusion of the first retreatment cycle with blinatumomab and 30 days after the end of the last infusion of blinatumomab of the last retreatment cycle.

Adverse events starting before start of infusion and worsening later (after start of infusion) are defined as treatment-emergent adverse events as well. The sum of AEs starting before first infusion, TEAEs and AEs starting later than 30 days after infusion is therefore greater than the number of all AEs.

Tabell 5 viser forekomst av behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (TEAE; treatment emergent adverse events) med en observert forskjell >10 % mellom ulike alderskategorier, hos pasienter som mottok blinatumomab ved anbefalt dosering (5-15 µg/m²/dag) i studie MT103-205 (5).

Tabell 5: Behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (TEAE; *treatment emergent adverse events*) i studie MT103-205 med en observert forskjell >10 % mellom ulike alderskategorier (5)

MedDRA Preferred Term (Version: 17.1)	Total (N = 70) Pat. n (%)	Age Group ^a			Difference > 10% Between Age Groups (subject number difference)
		Infants (N = 10) Pat. n (%)	Children (N = 40) Pat. n (%)	Adolescents (N = 20) Pat. n (%)	
		Pat. n (%)	Pat. n (%)	Pat. n (%)	
Anemia	29 (41.4)	3 (30.0)	18 (45.0)	8 (40.0)	15% difference between infants and children (15)
Headache	21 (30.0)	1 (10.0)	12 (30.0)	8 (40.0)	20% difference between infants and children (11) 30% difference between infants and adolescents (7)
Hypertension	18 (25.7)	1 (10.0)	11 (27.5)	6 (30.0)	17.5% difference between infants and children (10) 20% difference between infants and adolescents (5)
Vomiting	17 (24.3)	4 (40.0)	7 (17.5)	6 (30.0)	22.5% difference between infants and children (3) 12.5% children and adolescents (1)
Hypokalemia	15 (21.4)	5 (50.0)	6 (15.0)	4 (20.0)	35% difference between infants and children (1) 30% difference between infants and adolescents (1)
Cough	14 (20.0)	1 (10.0)	7 (17.5)	6 (30.0)	20% difference between infants and adolescents (6) 12.5% difference between children and adolescents (1)
Abdominal pain	13 (18.6)	2 (20.0)	10 (25.0)	1 (5.0)	15% difference between infants and adolescents (1) 20% difference between children and adolescents (9)
Platelet counts decreased	10 (14.3)	3 (30.0)	4 (10.0)	3 (15.0)	20% difference between infants and children (1) 15% difference between infants and adolescents (0)
Cytokine release syndrome ^b	8 (11.4)	2 (20.0)	3 (7.5)	3 (15.0)	12.5% difference between infants and children (1)
Diarrhoea	9 (12.9)	3 (30.0)	5 (12.5)	1 (5.0)	17.5% difference between infants and children (2) 25% difference between infants and adolescents (2)
Neutrophil counts decreased	9 (12.9)	3 (30.0)	3 (7.5)	3 (15.0)	22.5% difference between infants and children (0) 15% difference between infants and adolescents (0)
Atelectasis	4 (5.7)	2 (20.0)	1 (2.5)	1 (5.0)	17.5% difference between infants and children (1) 15% difference between infants and adolescents (1)

CRS = cytokine release syndrome; EU = European Union; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Pat. = patient; US = United States

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene var: feber (11,4 %), febril nøytropeni (11,4 %), cytokinfrigjöringssyndrom (CRS) (5,7 %), sepsis (4,3 %), utstyrsrelatert infeksjon (4,3 %), overdosering (4,3 %), kramper (2,9 %), respirasjonssvikt (2,9 %), hypoksi (2,9 %), pneumoni (2,9 %) og multiorgansvikt (2,9 %) (8).

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med blinatumomab i aktuell pasientpopulasjon i den pivotale kliniske studien MT103-205, sammenliknet med det som er identifisert hos voksne pasienter. Bivirkninger som ble observert hyppigere (≥ 10 % forskjell) hos den pediatrike populasjonen sammenliknet med den voksne populasjonen var: anemi, trombocytopeni, leukopeni, feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, vektøkning og hypertensjon (8).

Informasjon i gjeldende preparatomtale for blinatumomab (Blinicyto) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til blinatumomab (8). Av preparatomtalen framkommer det at de alvorligste bivirkningene som kan oppstå under behandling er: infeksjoner (22,6 %), nevrologiske hendelser (12,2 %), nøytropeni/ febril nøytropeni (9,1 %), cytokinfrigjöringssyndrom (2,7 %) og tumorlysesyndrom (TLS) (0,8 %). Og videre at de vanligste bivirkningene er: pyreksi (70,8 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (41,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (33,4 %), hodepine (32,7 %), kvalme (23,9 %), anemi (23,3 %), trombocytopeni (21,6 %), ødem (21,4 %), nøytropeni (20,8 %), febril nøytropeni (20,4 %), diaré (19,7 %), oppkast (19,0 %), utslett (18,0 %), forhøyet leverenzym (17,2 %), hoste (15,0 %), smittsomme bakteriesykdommer (14,1 %), tremor (14,1 %), cytokinfrigjöringssyndrom (13,8 %), leukopeni (13,8 %), forstoppelse (13,5 %), redusert immunglobulin (13,4 %), smittsomme virus-sykdommer (13,3 %), hypotensjon (13,0 %), rygg smerter (12,5 %), frysetokter (11,7 %), magesmerter (10,6 %), takykardi (10,6 %), søvnløshet (10,4 %), smerter i ekstremitetene (10,1 %) og smittsomme soppsykdommer (9,6 %).

2. Metodevurderinger fra andre land

Det foreligger metodevurderinger fra andre land som kan være relevante å se i sammenheng med denne metodevurderingen. Disse er oppsummert under.

Sverige (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV): «Hälsoekonomisk bedömning av Blincyto (blinatumomab)» (14).

Metodevurderingen gjelder for behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, som er refraktær eller residiverende etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Dette var den godkjente indikasjonen på tidspunktet for metodevurderingen (mai 2021).

Beregningene er basert på en ITC, der data fra MT103-205-studien (for blinatumomab) blir sammenliknet med registerdata fra pasienter som er behandlet med kjemoterapi (kombinasjonen klofarabin + etoposid + syklofosfamid [CEC] benyttes som proksy). Metodevurderingen har tatt utgangspunkt i en situasjon der tisagenlekleucel (Kymriah) ikke er aktuell som behandling. ITC-analysen viste ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse (OS) for blinatumomab sammenliknet med standard kjemoterapi (CEC), og det var heller ingen vesentlig numerisk forskjell mellom de to behandlingene. Det påpekes i rapporten fra TLV at resultatene er beheftet med stor usikkerhet, ettersom ITCen har store svakheter (de kliniske data som ligger til grunn for analysen er ikke sammenliknbare mellom de to gruppene, behandlingstid er svært begrenset, og for blinatumomab sin del, er basert på et relativt lite antall pasienter).

TLVs hovedanalyse (ingen overlevelsesgevinst er lagt til grunn; QALY-gevinst på 0,04), gir en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på om lag 7 552 000 SEK, mens en scenarioanalyse (en viss overlevelsesgevinst er lagt til grunn; QALY-gevinst på 0,68), gir en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på om lag 437 000 SEK. Disse beregningene er basert på såkalt «listepreis» (maksimalpris).

Skottland (Scottish Medicines Consortium; SMC):

Vurdering og anbefaling er basert på en forenklet søknad og omhandler samme indikasjon som i denne metodevurderingen, men gjelder behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre, som var godkjent indikasjon på tidspunktet for metodevurderingen (april 2019). Anbefalingen forutsetter at behandlingen inngår i et såkalt «*Patient Access Scheme*» (PAS), som legger til grunn framforhandlet, rabattert pris for å anta kostnadseffektivitet for blinatumomab (15).

“ADVICE: following an abbreviated submission blinatumomab (Blincyto®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: As monotherapy for the treatment of paediatric patients aged 1 year or older with Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia which is refractory or in relapse after receiving at least two prior therapies or in relapse after receiving prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. SMC accepted blinatumomab for use in adults following a submission under the end of life and ultra-orphan process. This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of blinatumomab. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower”.

Canada (Canada’s Drug Agency [CDA]; tidligere CADTH):

Vurdering og anbefaling omhandler samme indikasjon som i denne metodevurderingen, men alder er ikke spesifisert utover at det gjelder for pediatriske pasienter. Metodevurderingen er i all hovedsak basert på data fra den kliniske studien MT103-205. Metodevurderingen er fra august 2017 (11).

“pERC¹ recommends reimbursement of blinatumomab (Blincyto) in pediatric patients with Philadelphia chromosome-negative (Ph-) relapsed or refractory B precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) who are in second or later relapse, or who relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT), or who have refractory disease, conditional on cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Treatment should be in patients with a good performance status and no active central nervous system disease. Blinatumomab should be administered as a four-week continuous infusion followed by two weeks off treatment. Patients achieving a complete response within the first two treatment cycles can receive up to three additional cycles of blinatumomab to a maximum of five cycles.

pERC made this recommendation because it considered there may be a net clinical benefit of blinatumomab based on demonstrated activity with the use of blinatumomab, the rates of complete remission and the rates of subsequent alloHSCT in a heavily pre-treated population and based on a substantial need for treatment options in this small population of pediatric patients who are in second or later relapse, who relapse after alloHSCT or who have refractory disease. However, pERC acknowledged there was considerable uncertainty in the magnitude of the clinical benefit due to limitations in the evidence from the available non-randomized clinical trial. In addition, pERC made this recommendation while acknowledging there was an absence of data on quality of life and that this treatment has considerable, but manageable, toxicities.

pERC noted that the use of blinatumomab partially aligned with patient values as there is a substantial need for more effective treatment options for patients who have relapsed or refractory disease. However, pERC noted there are toxicities with blinatumomab, an intense administration schedule for patients and caregivers, and that the clinical benefit and impact of blinatumomab on patient's quality of life compared with other treatments is unknown.

The Committee concluded that blinatumomab, at the submitted price and given the high level of uncertainty in the magnitude of long-term benefit, as well as the incomplete accounting for the complex resource intensity of administration, could not be considered cost-effective in pediatric patients with Ph- relapsed or refractory B precursor ALL”.

¹ pERC: pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) expert review Committee

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Tabell 6: Prisinformasjon

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall beholdere/ mengde per pakke	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Blinicyto	Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske (stabilisator), oppløsning	38,5 µg	1 sett: Hetteglass 38,5 µg Hetteglass 10 ml	34 277,30

DMP har gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnad per pasient. Doseringen for den aktuelle indikasjonen som gjelder for denne metodevurderingen er basert på fastdosering (µg/dag) for pasienter ≥45 kg og på kroppsoverflateareal (µg/m²/dag) for pasienter <45 kg, men i begge tilfeller skal dosen ikke overskride 28 µg/dag. En enkeltstående behandlingssyklus er 28 dager (4 uker), og mellom hver behandlingssyklus er det en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker). Ifølge preparatomtalen skal Blincyto administreres som kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt ved konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på 24, 48, 72 eller 96 timer (ulik infusjonshastighet). Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten.

Det faktiske forbruket vil kunne variere fra pasient til pasient og DMP presenterer eksempler på mulige legemiddelkostnader med Blincyto basert på doseringsanbefalingene i preparatomtalen. Beregningene inkluderer svinn (ingen deling av hetteglass).

For pasienter ≥45 kg er dosering med Blincyto 9 µg/dag den første behandlingsuken (dag 1-7/syklus 1) og deretter 28 µg/dag (dag 8-28/syklus 1, samt dag 1-28 i påfølgende sykluser).

Dersom man legger til grunn at de eldste barna/ungdommer får Blincyto administrert ved høyeste infusjonshastighet (10 ml/time i løpet av 24 timer), vil det forbrukes 2 sett (hetteglass med pulver til konsentrat 38,5 µg) den første behandlingsuken (dag 1-7/syklus 1), og deretter 1 sett/hetteglass per maksimale døgndose (à 28 µg/dag) for dag 8-28/syklus 1, samt dag 1-28 i påfølgende sykluser (OBS: infusjonsposen må byttes etter første behandlingsuke pga. endret/høyere dosering fra dag 8).

Totalt utgjør dette 23 hetteglass for første behandlingssyklus og 28 hetteglass for de videre behandlingssyklusene. Legemiddelkostnad per pasient blir da 788 378 NOK for første behandlingssyklus og 959 764 NOK for de videre behandlingssyklusene, basert på maksimal AUP inkludert mva.

For pasienter <45 kg er dosering med Blincyto 5 µg/m²/dag den første behandlingsuken (dag 1-7/syklus 1) og deretter 15 µg/m²/dag (dag 8-28/syklus 1, samt dag 1-28 i påfølgende sykluser).

For de aller minste barna brukes 1,25 µg blinatumomab per dag (dag 1-7/syklus 1) og 3,75 µg blinatumomab per dag (dag 8-28/syklus 1, samt dag 1-28 i påfølgende sykluser)². Dersom infusjonen gis over 96 timer, trengs det et nytt hetteglass hver 4. dag. Dette innebærer 2 hetteglass den første behandlingsuken (dag 1-7) og 6 hetteglass dag 8-28 i syklus 1, totalt 8 hetteglass (OBS – infusjonsposen må byttes etter første behandlingsuke pga. endret/høyere dosering fra dag 8).

For videre sykluser vil det bli benyttet 7 hetteglass for en behandlingssyklus på 28 dager.

² Gjennomsnittlig kroppsoverflate for nyfødte: 0,25 m². Med en dosering på 5 µg/m²/dag tilsvarer dette 1,25 µg/dag, og med en dosering på 15 µg/m²/dag tilsvarer dette 3,75 µg/dag.

For de litt eldre barna (9 år) brukes 5,35 µg blinatumomab per dag (dag 1-7/syklus 1) og 16,05 µg blinatumomab per dag (dag 8-28/syklus 1, samt dag 1-28 i påfølgende sykluser). Dersom infusjonen gis over 48 timer, trengs det et nytt hetteglass hver 2. dag. Dette innebærer 4 hetteglass den første behandlingsuken (dag 1-7) og 11 hetteglass dag 8-28 i syklus 1, totalt 15 hetteglass. For videre sykluser vil det bli benyttet 14 hetteglass for en behandlingssyklus på 28 dager.

Legemiddelkostnad per pasient per syklus basert på gjennomsnittlig kroppsoverflate ved forskjellige aldre er presentert i Tabell 7.

Tabell 7: Legemiddelkostnad per syklus basert på gjennomsnittlig kroppsoverflate* ved forskjellige aldre

Kroppsoverflate	Anslått alder	Infusjonshastighet	Kostnad syklus 1 (maks-AUP inkl. mva.)	Kostnad per syklus 2-5 (maks-AUP inkl. mva.)
0,25 m ²	Nyfødte	2,5 ml/time i løpet av 96 timer	274 218 NOK	239 941 NOK
0,5 m ²	Barn 2 år	2,5 ml/time i løpet av 96 timer	274 218 NOK	239 941 NOK
1,07 m ²	Barn 9 år	5 ml/time i løpet av 48 timer	514 160 NOK	479 882 NOK

* Opplysninger om kroppsoverflate er hentet fra Wikipedia (sist redigert 16.11.2022)

I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til Blincyto, kan pasienter med residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL innledningsvis få to behandlingssykluser. Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon etter to behandlingssykluser kan få opptil tre tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling, basert på individuelle nytte/risiko-vurderinger. Behandlingen med Blincyto er med andre ord tidsbegrenset, og totalt vil det kunne gis inntil 5 behandlingssykluser.

Totalkostnadene per pasient for de to første behandlingssyklusene vil kunne spenne fra om lag 514 200 NOK for de aller minste barna, til om lag 1 748 100 NOK for de eldste barna/ungdommer, basert på maksimal AUP inkl. mva.

Totalkostnadene per pasient for et fullt behandlingsløp (5 behandlingssykluser) vil kunne spenne fra om lag 1 234 000 NOK for de aller minste barna, til 4 627 400 NOK for de eldste barna/ungdommer, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Referanser

1. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Blincyto (Blinatumomab) - Treatment of acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/09/650) [updated 18.12.2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/blincyto-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.
2. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Kreftlex). Leukemi (blodkreft) 2025 [Available from: <https://kreftlex.no/Leukemi>].
3. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Kreftlex). Akutt leukemi hos barn 2025 [Available from: <https://kreftlex.no/Barn-akutt-leukemi?SearchText=akutt%20leukemi%20hos%20barn>].
4. Helsedirektoratet. Kreft hos barn - handlingsprogram: Nasjonal faglig retningslinje 2020 [updated 26.05.2020]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Blincyto (blinatumomab). Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0018. 23.08.2018.
6. Kreftforeningen. Leukemi hos barn [updated 16.10.2024]. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/leukemi-hos-barn/>.
7. Nye metoder. ID2017_093: Tisagenlecleucel (Kymriah) - Behandling av akutt lymfoblastisk leukemi [updated 17.12.2018]. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah/>.
8. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Blincyto (blinatumomab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf].
9. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Evoltra (klofarabin) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/evoltra-epar-product-information_no.pdf].
10. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten: Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi (ID2021_036). 16.10.2024.
11. Statens legemiddelverk. Single Technology Assessment: Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric and young adult patients. 08.11.2018.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Blincyto (blinatumomab). Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0056. 12.12.2024.
13. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel P-G, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. Blood Advances. 2022;6(3):1004-14.
14. Tandvårds- og legemiddelsförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Blincyto (blinatumomab). 2021 05.05.2021.
15. Scottish Medicines Consortium (SMC). blinatumomab (Blincyto) 2019 [updated 08.03.2019]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blincyto-abb-paed-lic-ext-smc2148/>.