MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BLINATUMOMABUM

INDICAȚIE: ***ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament***

Data depunerii dosarului	**27.05.2021**
Număr dosar	**10180**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populaţional

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Blinatumomabum

1.2. DC: Blincyto 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC19

1.4. Data eliberării APP: 23.11.2015

1.5. Deținătorul de APP: Amgen Europe B.V.- Olanda

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Pulbere pentru soluție concentrată și soluție pentru soluție perfuzabilă
Concentraţia	**38.5 micrograme**
Calea de administrare	Perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Ambalaj x 1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă x 38.5 micrograme binatumomab + 1 flacon cu soluţie stabilizată x 10 ml

1.8. Preț conform O.M.S nr. 443/2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**10891,84 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**10891,84 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Blincyto[1]

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative	Pacienţilor cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară, trebuie să li se administreze până la 2 cicluri de tratament. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă. Doza zilnică recomandată este în funcţie de greutatea pacientului (vezi tabelul 1). Pacienţii cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg primesc o doză fixă, iar la pacienţii cu o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafaţa	Întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu BLINCYTO în funcţie de necesitate în cazul apariţiei următoarelor tipuri de toxicitate severă (gradul 3) sau care pune viaţa în pericol (gradul 4): sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice şi alte toxicităţi

de tratament.	corporală a pacientului (SC).	relevante din punct de vedere clinic.

Tabel 1. Dozele de Blincyto recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Cicluri ulterioare	
	Zilele 1-7	**Zilele 8-28**	**Zilele 29-42**	**Zilele 1-28**	**Zilele 29-42**
Mai mare de sau egală cu 45 kg *(doză fixă)*	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg *(doză bazată pe SC)*	5 mcg/m2 /zi în perfuzie continuă *(a nu se depăşi 9 mcg/zi)*	15 mcg/m2 /zi în perfuzie continuă *(a nu se depăşi 28 mcg/zi)*		15 mcg/m^2 /zi în perfuzie continuă *(a nu se depăşi 28 mcg/zi)*	

Informații suplimentare din RCP Blincyto

<u>Grupe speciale de pacienţi</u>

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani). Experiența clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienţi cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficienţă renală

Conform analizelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţi cu disfuncţie renală uşoară sau moderată ca severitate. Siguranţa şi eficacitatea medicamentului BLINCYTO la pacienţi cu insuficienţă renală severă nu au fost studiate.

Insuficienţă hepatică

Conform analizelor farmacocinetice, nu se anticipează niciun efect al funcţiei hepatice evaluate iniţial asupra expunerii sistemice la blinatumomab şi nu este necesară ajustarea dozei iniţiale. Siguranţa şi eficacitatea medicamentului BLINCYTO la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu au fost studiate.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea medicamentului BLINCYTO la copiii cu vârsta < 1 an nu au fost încă stabilite. Nu există date pentru copiii cu vârsta < 7 luni.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul* cu DCI **Blinatumomabum** este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C2, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, P3: Programul naţional de oncologie, poziția 114. Medicamentul este

notat cu "**[1]", tratament ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi[2].

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI Blinatumomabum este următorul [3]:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149, cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

I. INDICAŢII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă**, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienţii **adulţi** cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă**
- Pacienţi **adulţi** cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negative, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%**

III. CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice
- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- La pacienţii cu antecedente/prezenţa unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare

Doze şi mod de administrare:

• LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ

- Pacienţii pot primi 2 cicluri de tratament
- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă

- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)

- Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

o RC (remisiune completă): ≤ 5% blaşti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)

o RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): ≤ 5% blaşti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)

- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcţie de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	**Ciclul 1**			**Cicluri ulterioare**	
	Zilele 1-7	**Zilele 8-28**	**Zilele 29-42**	**Zilele 1-28**	**Zilele 29-42**
Mai mare de sau egală cu 45 kg *(doză fixă)*	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg *(doză bazată pe SC)*	5 mcg/m2 /zi în perfuzie continuă *(a nu se depăşi 9 mcg/zi)*	15 mcg/m2 /zi în perfuzie continuă *(a nu se depăşi 28 mcg/zi)*		15 mcg/m^2 /zi în perfuzie continuă *(a nu se depăşi 28 mcg/zi)*	

• *LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă*

- MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite.

- Pacienţii trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducţie urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare.

- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continua.

- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni).

- Majoritatea pacienţilor răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienţii care nu prezintă. o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului şi a riscurilor potenţiale asociate.

Doza recomandată (la pacienţii cu o greutate corporala de minim 45 kg) este în funcţie de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducţie Ciclul 1	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42

28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2 - 4	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

• **Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:**

- **La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ**: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu therapeutic.

- **La copii şi adolescenţi:** 10 mg/m^2 dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m^2 dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).

- **La adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă:** 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab.

- Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic

- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central.

• **Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masă tumorală mare** (blaşti leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):

- Dexametazonă (a nu se depăşi 24 mg/zi).

• **Ajustarea dozelor**

- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.

- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depăşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi după întreruperea tratamentului.

- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou.

- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepţie cazurile descrise în tabel).

Toxicitate	**Grad*)**	**Recomandare pentru pacienţi cu greutatea ≥ 45 kg**	**Recomandare pentru pacienţi cu greutatea < 45 kg**
Sindromul de eliberare	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 5 mcg/m2/zi; se escaladează la 15 mcg/m2/zi după 7 zile

de citokine Sindromul de liză tumorală		dacă toxicitatea nu reapare	dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m2/zi; se escaladează la 15 mcg/m2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m2/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creşterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m2/zi. Se escaladează la 15 mcg/m2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m2/zi; se escaladează la 15 mcg/m2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

medicului curant)			
) Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.			

Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viaţa pacientului.

• **Mod de administrare:**

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.

- Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP.

- Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.

- Doza terapeutică **la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m^2/zi sau 15 mcg/m^2/zi** trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

- 10 ml/oră pentru durata de 24 ore
- 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
- 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
- 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

• **Siguranţa şi eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.**

• **Evenimente neurologice**

- au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.

- timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile

- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului.

- rata mai mare de apariţie la vârstnici.

- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice.

• **Infecţii.**

- La pacienţii cărora li s-a administrat blinatumomab, s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2.

- Monitorizarea atentă şi tratament prompt.

• **Sindromul de eliberare de citokine**

- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de cytokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creşterea bilirubinei totale, greaţă.

- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile.

- Monitorizare atentă.

• **Reacţiile de perfuzie**

- În general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei.

- Unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare.

- Monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament.

• **Sindromul de liză tumorală**

- Poate fi ameninţător de viaţă.

- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie.

• **Imunizări**

- Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puţin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului şi până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament.

- Datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale.

VI. PRESCRIPTORI:

Iniţierea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicul hematolog.

- Iniţierea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

- Continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în *Listă* de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/*includerea unei noi linii de tratament* pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014[6].

Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de **adulţii cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă**. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Eficacitatea blinatumomab la adulții cu BCP-LLA R/R cu Ph+ a fost evaluată în următoarele studii:

A. ALCANTARA – STUDIU CU DESIGN DESCHIS, CU UN SINGUR BRAȚ DE TRATAMENT

Studiul ALCANTARA a fost realizat pentru evaluarea eficacității, siguranței și tolerabilității blinatumomab la pacienții adulți (≥ 18 ani) cu BCP-LLA cu Ph+ care au îndeplinit următoarele criterii (protocolul studiului ALCANTARA, 2014)[4]: peste 5% blști la nivelul măduvei osoase, cu recidivă după cel puțin un ITK de generația a doua sau refractari la acesta (dasatinib, ponatinib, bosutinib sau nilotinib) sau care nu au tolerat agenții ITK de generația a doua și nu au tolerat sau au fost refractari la imatinib, cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2.

Criteriile de excludere au inclus implicare izolată extramedulară, antecedente patologice sau afectare actuală a sistemului nervos central (SNC) cu relevanță clinică, boala grefă contra gazdă activă acută sau cronică (grad 2 până la 4) și tratament sistemic anterior pentru boala grefă contra gazdă (în interval de 2 săptămâni), HSCT alogen (în interval de 12 săptămâni), chimioterapie (în interval de 2 săptămâni) sau imunoterapie (în interval de 4 săptămâni) (Protocolul ALCANTARA, 2014)[4].

Obiectivul primar a fost evaluarea proporției de pacienți care au obținut CR hematologic sau CRh* în primele 2 cicluri de tratament cu blinatumomab (CSR pentru analiza finală din studiul ALCANTARA, 2017; CSR pentru analiza primară din studiul ALCANTARA, 2015; Protocolul studiului ALCANTARA, 2014; Evaluarea răspunsului hematologic a fost efectuată cu ajutorul unui laborator central de referință pentru evaluarea probei obținute prin aspirația măduvei osoase pentru a asigura o evaluare uniformă.

Obiectivele secundare au inclus proporția de pacienți care au obținut un răspuns de tip MRD (MRD < 10-4) după cele 2 cicluri de tratament, OS, supraviețuirea fără recidivă (RFS) și proporția de pacienți care au efectuat HSCT alogen.

	Obiectiv	Definiție
Primar	Rata răspunsului CR/CRh*	• Proporția de pacienți care au obținut cel mai bun CR sau CRh* în primele 2 cicluri de tratament cu blinatumomab; • CR a fost definit prin prezența blaștilor ≤ 5% la nivelul măduvei osoase fără dovezi de boală și cu recuperare hematologică completă pe hemoleucograma

		în sângele periferic: trombocite > 100000/µl și ANC > 1000/µl • CRh* a fost definit prin prezența blaștilor ≤ 5% la nivelul măduvei osoase fără dovezi de boală și cu recuperare hematologică parțială pe hemoleucograma din sângele periferic: trombocite > 50000/µl și ANC > 500/µl
Secundar	Alte rate asociate celui mai bun răspuns global	• Proporțiile de pacienți care au obținut cel mai bun răspuns în primele 2 cicluri de tratament cu blinatumomab, în ceea ce privește: - CR - CRh* - CR/CRh*/CRi CRi a fost definit prin prezența blaștilor ≤5% la nivelul măduvei osoase fără dovezi de boală și cu recuperare hematologică incompletă pe hemoleucograma din sângele periferic: trombocite > 100000/µl sau ANC > 1000/µl
	Rata răspunsului MRD	Proporția de pacienți care au obținut răspuns de tip MRD în 2 cicluri de tratament cu blinatumomab • Răspunsul MRD a fost definit ca MRD < 10^{-4} determinat prin PCR sau citometrie în flux • A fost evaluat, de asemenea, răspunsul complet MRD definit prin lipsa celulelor leucemice detectabile la PCR (MRD-)
	Supraviețuirea globală	Timpul de la prima perfuzie cu blinatumomab până la deces de orice cauză
	Supraviețuirea fără recidivă	Timpul de la depistarea răspunsului până la prima recidivă hematologică sau extramedulară documentată sau deces de orice cauză
	HSCT alogen și mortalitatea la 100 de zile de la HSCT	• Proporția de pacienți care au efectuat HSCT alogen, aflați în remisie datorită tratamentului cu blinatumomab (adică dintre pacienții care au obținut CR/CRh* după 2 cicluri) • Mortalitatea la 100 de zile a fost evaluată de la momentul HSCT alogen până la deces de orice cauză la pacienții care au obținut CR/CRh* în primele 2 cicluri de tratament și nu au primit în continuare tratament specific pentru leucemie, înainte de HSCT

ANC, valoarea absolută a neutrrofiliei; CR, remisie completă; CRh, remisie completă cu recuperare hematologică parțială; CRi, remisie completă cu recuperare hematologică incompletă; HSCT, transplant de celule stem hematopoietice; MRD, boală minimă reziduală; PCR, reacția în lanț a polimerazei*

Sursa: Protocolul studiului ALCANTARA, 2014; Martinelli et al, 2017.

Rezultate au fost următoarele:

1. BLINCYTO a indus CR/CRh* la 36% dintre pacienți în 2 cicluri de tratament.
2. 88% dintre pacienții tratați cu BLINCYTO care au obținut remisie completă au prezentat, de asemenea, MRD negativ în cursul a 2 cicluri de tratament.
3. Pacienții cu LLA R/R cu Ph+, o populație în mod special dificil de tratat, au obținut cu BLINCYTO o OS mediană de 9 luni
4. 44% dintre pacienții care au obținut CR/CRh* în 2 cicluri de tratament cu BLINCYTO au efectuat HSCT alogen.

B. Studiu retrospectiv cu agenți comparatori tradiționali și comparația cu studiul ALCANTARA

Din cauza incidenței extrem de reduse a BCP-LLA R/R cu Ph+ la adulți, efectuarea de studii randomizate de mari dimensiuni la această populație este complexă, iar datele din acest tip de studii sunt limitate. În general, studiile cu un singur braț de tratament sunt considerate adecvate atunci când nu există un tratament standard clar sau atunci când terapiile disponibile în mod curent aduc dovezi limitate în ceea ce privește eficacitatea.

Dovezile privind tratamentele alternative identificate prin revizuirea datelor clinice au fost destul de limitate, provenind în mare parte din studii cu un singur braț de tratament efectuate pe cohorte mici, nefiind disponibile studii randomizate, controlate, care să compare eficacitatea diferitelor tratamente (adică diferiți ITK).

A fost efectuat un studiu retrospectiv non-intervențional de cohortă în centre din Italia și Spania (Studiul 20160462) (Historical comparator study report, 2018)[5]. Studiul a fost sponsorizat de Amgen dar datele sunt deținute de investigatori ca parte din studii clinice efectuate anterior sau aflate în curs de desfășurare. Criteriile de includere au fost alese astfel încât pacienții înrolați în studiu să aibă caracteristici similare celor incluși în studiul ALCANTARA: studiul retrospectiv a inclus pacienți adulți (≥ 18 ani) cu BCP-LLA cu Ph+, care au îndeplinit următoarele criterii (Historical comparator study report, 2018)[5]: mai mult de 5% blști la nivelul măduvei osoase la momentul la care erau eligibili pentru terapia de salvare, cu boală refractară sau recidivată după cel puțin un ITK de generația a doua (dasatinib, ponatinib, bosutinib sau nilotinib) sau cu intoleranță la ITK de generația a doua ITK și cu intoleranță sau care erau refractari la imatinib, cu vârsta de cel puțin 18 ani la care erau eligibili pentru terapia de salvare, cu diagnostic inițial stabilit în anul 2000 sau după.

Pacienții din studiul retrospectiv cu comparator au primit terapie standard conform practicii clinice locale, care a inclus o combinație de agenți ITK (imatinib, dasatinib, nilotinib sau ponatinib) cu sau fără chimioterapie suplimentară sau doar chimioterapie (Historical comparator study report, 2018)[5]

	ALCANTARA	Studiu retrospectiv cu comparatori (20160462)
		• 15% dintre pacienți au primit o ultimă terapie de salvare diferită față de cele enumerate mai sus
Obiectiv(e) primar(e)	Rata CR/CRh* după 2 cicluri de tratament	Ratele CR, CRh*, Cri și ale combinațiilor (CR/CRh* și CR/CRh*/CRi)
Obiective secundare	Ratele CR, CRh* și CR/CRh*/Cri pe parcursul a 2 cicluri de tratament, rata răspunsului de tip MRD după 2 cicluri de tratament, durata CR/CRh*, OS, RFS, proporția de pacienți care au efectuat HSCT alogen și mortalitatea la 100 de zile de la HSCT alogen, reacțiile adverse și formarea de anticorpi, farmacocinetică	Rata răspunsului MRD, OS, RFS, proporția de pacienți care au efectuat HSCT alogen după terapia de salvare, tipare de tratament

LLA, leucemie limfoblastică acută; BCP, precursor de celulă B; cIV, intravenos continuu; CR, răspuns complet; CRh*, remisie completă cu recuperare hematologică parțială; CRI, remisie completă cu recuperare hematologică incompletă; ECOG PS, status de performanță *Eastern Cooperative Oncology Group*; HSCT, transplant alogen de celule stem hematopoietice; MRD, boală minimă reziduală; OS, supraviețuire globală; Ph, cromozom Philadelphia; RFS, supraviețuire fără recidivă; ITK, inhibitor de tirozin-kinază
Sursa: analiza finală CSR din studiul ALCANTARA, 2017; protocolul studiului ALCANTARA, 2014; Raportul studiului retrospectiv cu comparator, 2018

Concluzii:

- Blincyto a crescut rata CR/CRh* la pacienții adulți cu BCP-LLA R/R cu Ph+ în comparație cu terapia standard (36% vs 21%).
- Comparativ cu terapia standard, tratamentul cu Blincyto a redus semnificativ riscul de deces cu 41% (HR 0,59; 95% CI 0,36, 0,97) și a prelungit OS mediană cu 64% (9,0 luni vs 5,5 luni).
- Blincyto a crescut de 2 ori proporția de pacienți în viață la 2 ani în comparație cu terapia standard (17,5% vs 8,7%).
- Nu au fost raportate date noi privind siguranța, în afară de profilul de siguranță existent al Blincyto.
- Reacțiile adverse de grad ≥ 3 cu Blincyto au fost ușor de gestionat cu terapia adecvată de suport, rata întreruperii tratamentului fiind de doar 4%.

2.2. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ȚĂRILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Blinatumomabum, indicat *„ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament”*, **este compensat în 3 țări din UE**: Austria, Grecia, Olanda, precum și în Finlanda și Marea Britanie.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Blinatumomabum cu indicația *„ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament”* întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*[6].

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Blinatumomabum cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 1.9.

Bibliografie:

1. **European Comission, Union Register of medicinal products for human use,** *RCP* Blincyto 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624154262/anx_154262_ro.pdf , accesat aprilie 2022;

2. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008** *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;*

3. **ORDIN emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499** *din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;*

4. **Martinelli et al.,**” *Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome–positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study”,* Clinical Trial Eur J Cancer 2021 Mar;146:107-114. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.022. Epub 2021 Feb 13;

5. **European Medicines Agency, Assessment report Blincyto, 15 October 2020, EMA/CHMP/37563/2021,** *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf* , accesed apr. 2022

6. **ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014** *pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind*

includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 12.04.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu