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: ***monoterapie pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare***

Data depunerii dosarului	**14.12.2021**
Număr dosar	**21413**

Actualizare protocol terapeutic

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. 1.1. DCI: Blinatumomabum

1.2. 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. 1.5. Deținătorul de APP: Amgen Europe B.V.- Olanda

1.6. 1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	**pulbere pentru concentrate și soluție pentru soluție perfuzabilă**
Concentraţia	38.5 micrograme
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Un flacon cu pulbere pentru concentrate pentru soluție perfuzabilă x 38.5 micrograme blinatumomab + un flacon cu soluție stabilizată x 10 ml

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 2020, actualizat

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Blincyto	**11.507,53 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Blincyto	**11.507,53 lei**

1.10. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Blincyto

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu	Pacienţilor copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu BLINCYTO după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă. Vezi tabelul 1 pentru doza	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,

risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare	zilnică recomandată în funcţie de greutatea pacientului, pentru pacienţii copii şi adolescenţi.	toxicitate neurologică, creşterea valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice şi alte toxicităţi relevante din punct de vedere clinic.

Tabel 1. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu chimioterapie postinducţie pentru LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

Un ciclu de consolidare	**Greutatea pacienţilor mai mare de sau egală cu 45 kg** ***(doză fixă)***	**Greutatea pacienţilor mai mică de 45 kg** ***(doză bazată pe SC)***
Zilele 1-28	28 mcg/zi	15 mcg/m^2/zi *(a nu se depăşi 28 mcg/zi)*

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani). Experienţa 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 HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 01.08.2021, medicamentul cu DCI Blinatumomabum este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, P3: Programul naţional de oncologie, poziția 114.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 249 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM</u>

INDICAŢII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

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 stern 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%

CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)

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% blasti 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% blasti 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			Ciclurile 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/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 9 mcg/zi)	15 mcg/m^2/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 continuă

- 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 corporală 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 terapeutic

- La copii şi adolescenţi: 10 mg/m2 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/m2 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-fază pentru pacienţii cu masă tumorală mare (blasti 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 de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu doză de 9 mcg/zi; se creşte doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se creşte doza la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile 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 un episod de convulsii.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de un episod de convulsii.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu doză de 9 mcg/zi; se creşte doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexamentazonă; apoi se reduce treptat dexamentazona 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 doză de 5 mcg/m^2/zi; se creşte doza la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m^2/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 doză de 9 mcg/zi. Se creşte doza la 28 mcg/zi după 7	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu doza de 5 mcg/m^2/zi. Se creşte doza la 15 mcg/m^2/zi

		zile dacă toxicitatea nu reapare.	după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu doză de 9 mcg/zi. Se creşte doza 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 doza de 5 mcg/m^2/zi; se creşte doza la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
***) 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/m2/zi sau 15 mcg/m2/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

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 citokine: 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

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. Competentă 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. Competentă în oncopediatrie. Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

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

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.

Compania a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Blinatumomabum prin includerea unei noi linii de tratament, respectiv: *„ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare.”.*

2.1. Crearea adresabilităţii pentru pacienţi

- pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare

Leucemia este o afecțiune malignă progresivă caracterizată prin producerea la nivelul măduvei osoase a unui număr mare de leucocite imature sau anormale. Spre deosebire de majoritatea tumorilor solide, celulele anormale asociate cu unele tipuri de leucemie proliferează rapid, depășind numeric și înlocuind celulele normale din măduva osoasă și din circulație și afectând funcțiile vitale, cum sunt răspunsul imun normal și oxigenarea țesuturilor. Aceste celule albe atipice, nefuncționale, pot disemina în sânge sau la nivelul splinei, ficatului și altor organe, reducând funcția acestora și provocând infecții masive, insuficiență multiplă de organ sau colaps circulator (*Societatea Americană pentru Cancer - American Cancer Society, 2016a*).

Leucemia este clasificată în 4 tipuri principale în funcție de:

- agresivitatea progresiei bolii (acută sau cronică) și
- tipul precursorilor celulelor sanguine afectați: linia limfoidă (limfocite) sau linia mieloidă (trombocite, monocite și macrofage).

Leucemia acută se caracterizează prin debut brusc și progresie rapidă, în timp ce leucemia cronică se dezvoltă și progresează mai lent. Fără tratament, pacienții cu leucemie acută decedează

în câteva luni, în timp ce pacienții cu leucemie cronică pot supraviețui timp de mai mulți ani (*Societatea Americană pentru Cancer - American Cancer Society, 2016a*)

Leucemia limfoblastică acută (LLA) afectează limfoblaștii (limfocitele imature) care derivă din celulele stem limfoide, rezultatul fiind un deficit hematologic - în special anemie, afectarea sistemului imunitar și reducerea numărului de trombocite.

LLA este cea mai frecventă neoplazie pediatrică, aproximativ jumătate dintre cazurile de LLA fiind la populația de vârstă pediatrică (Coebergh et al, 2006; Conter et al, 2004; Katz et al, 2015). LLA la populația de vârstă pediatrică este clasificată în funcție de tipul de celule (leucocite B sau T) și de gradul de maturitate al limfocitelor din care derivă celulele leucemice. (American Cancer Society, 2016b; Cooper și Brown, 2015; Pui et al, 1993; Uckun et al,1998). Majoritatea cazurilor de LLA la populația de vârstă pediatrică prezintă un precursor de celulă B (LLA-PCB); restul sunt fie LLA cu leucocite T mature (aproximativ 15%), fie cu leucocite B mature (aproximativ 1% până la 3%) (*American Cancer Society*, 2016b; Conter et al, 2004; Cooper și Brown, 2015; Pui et al, 1993;Uckun et al, 1998).

LLA cu precursor de celulă B (LLA-PCB) în populația de vârstă pediatrică poate fi clasificată suplimentar în funcție de subtipul citogenetic, care include translocația cromozomială Philadelphia, între cromozomii 9 și 22, având ca rezultat gena de fuziune BCR-ABL 1 (Koo, 2011). Cu toate că prezența cromozomului Philadelphia (denumită Ph+) reprezintă cea mai frecventă modificare genetică în LLA în general, este relativ rar întâlnită la pacienții de vârstă pediatrică (Cooper and Brown, 2015; Hoelzer, 2011; Koo, 2011; *National Comprehensive Cancer Network,* 2018). Doar aproximativ între 3-5% dintre pacienții copii și adolescenți cu LLA-PCB au Ph+, marea majoritate au boală Ph negativă (Ph-) (Cooper și Brown, 2015; Hoelzer, 2011; Koo, 2011; *National Comprehensive Cancer Network*,2018).

LLA-PCB în populația de vârstă pediatrică poate fi clasificată și în funcție de existența bolii recidivate, precum și de eșecul la tratament (LLA-PCB R/R) (*National Comprehensive Cancer Network*, 2018). Recidiva se referă la boala care reapare după o perioadă de remisiune hematologică (prezentă la aproximativ 15-20% dintre pacienții care au obținut remisiune cu tratamentul de primă linie), iar boala refractară se referă la situația în care nu se obține remisiunea hematologică (la 1-2% dintre pacienții care primesc tratament de primă linie) (Locatelli et al, 2012; Pui și Evans, 2013).

Pacienții diagnosticați cu LLA care nu dezvoltă boală refractară și care nu prezintă recidivă hematologică după tratament se consideră vindecați dacă supraviețuiesc iar remisiunea hematologică se menține timp de 5 ani (Marks et al, 2018).

Deoarece majoritatea copiilor cu LLA obțin vindecare cu tratamentul de primă linie, LLA-PCB R/R este foarte rară; dintre cei 2547 de pacienți nou diagnosticați de vârstă pediatrică cu vârsta ≥ 1 an, cu LLA-PCB din EU28, se estimează că 446 (14,0% dintre pacienții nou diagnosticați de vârstă pediatrică având LLA) vor avea boală R/R după tratamentul de primă linie.

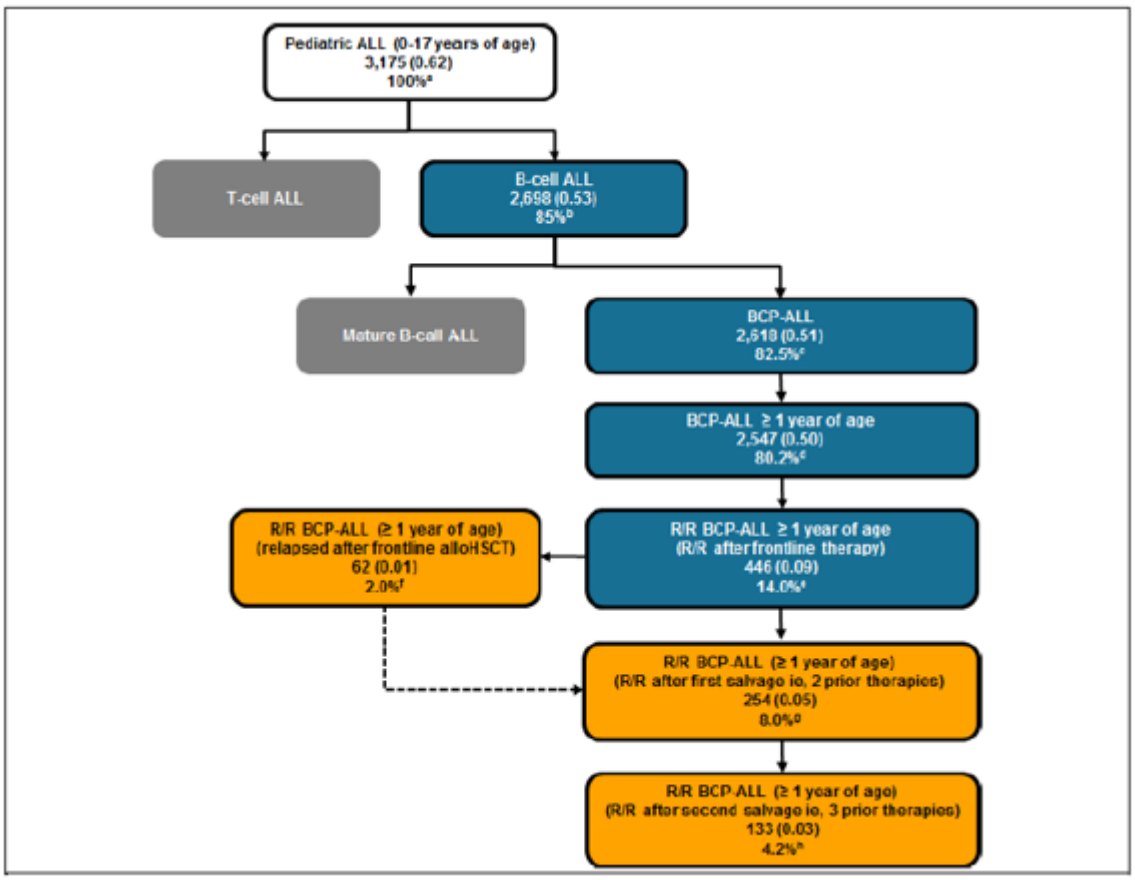
Aceasta echivalează cu doar 0,09 per 100000 persoane sau 0,46 per 100000 copii (Amgen – Date nepublicate, 2018b). Incidența anuală a LLA-PCB de vârstă pediatrică ce vor dezvolta boală R/R este estimată ca fiind la fel de joasă în alte țări, inclusiv în SUA (0,13 per 100000 persoane), Canada (0,09), Australia (0,13), Brazilia (0,09) și Japonia (0,05) (Amgen - Date nepublicate)

Dintre cei 2547 pacienți nou diagnosticați de vârstă pediatrică cu vârsta ≥ 1 an cu LLA-PCB din EU28, se estimează 449 de cazuri în total cu recidivă după tratamentul de primă linie (adică, 1 tratament anterior) cu transplant alogen cu celule stem hematopoietice (TCSH alogen), boala R/R după prima terapie de salvare (adică, 2 tratamente anterioare), iar boala R/R după a doua terapie de salvare (adică, 3 tratamente anterioare).

- Se estimează că 62 de pacienți nou diagnosticați cu LLA-PCB, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an, recidivează după tratamentul de primă linie cu TCSH alogen
- Se estimează că 254 pacienți nou diagnosticați cu LLA-PCB, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an, vor prezenta R/R după prima terapie de salvare
- Se estimează că 133 pacienți nou diagnosticați cu LLA-PCB, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an, vor prezenta R/R după cea de-a doua terapie de salvare

Regăsiți mai jos o reprezentare schematică a tuturor subgrupurilor populaționale la care se referă noua indicatie

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



Incidența estimată reprezintă numărul absolut de pacienți, numerele dintre paranteze reprezentând rata brută a incidenței la 100000 persoane.

Procentele prezentate sub incidența estimată reprezintă proporția pacienților cu LLA de vârstă pediatrică, pentru fiecare dintre subtipurile de LLA.

Casetele de culoare portocalie nu se exclud reciproc (de ex., un pacient care dezvoltă boală R/R după 2 tratamente anterioare este luat din nou în evidență dacă a dezvoltat boală R/R după 3 terapii anterioare)

a. Incidența estimată obținută utilizând ratele de incidență pentru LLA din *Cancer Incidence in Five Continents*, Volumul X (CI5-X) baza de date detaliată și proiecții populaționale din *United Nations World Population Prospects* (2012 Revision) (Amgen – Date nepublicate 2018b)

b. Pe baza ipotezei conform căreia 85% dintre cazurile de LLA de vârstă pediatrică sunt LLA cu celulă B (*American Cancer Society*, 2016b; Pui et al, 1993)

c. Pe baza ipotezei conform căreia 97% dintre LLA cu celulă B la pacienții de vârstă pediatrică sunt LLA-PCB (*American Cancer Society*, 2016b; Pui et al, 1993)

d. Pe baza ipotezei conform căreia 97% dintre cazurile de LLA-PCB de vârstă pediatrică se înregistrează la pacienți cu vârsta <1 an (Amgen – Date nepublicate, 2018b)

e. Pe baza ipotezei conform căreia 17,5% dintre cazurile de LLA de vârstă pediatrică prezintă recidivă după tratamentul de primă linie (valoarea mediană a intervalului la aproximativ 15%-20%) (Locatelli et al, 2012)

f. Pe baza ipotezei conform căreia 9% dintre cei 446 pacienți cu LLA-PCB de vârstă pediatrică și vârsta <1 an au risc crescut și probabilitate mai mare de a primi un TCSH alogen ca abordare de primă linie (Einsiedel et al, 2005; Schrappe et al, 2000), dintre care 27% vor prezenta ulterior recidivă după TCSH alogen (Crotta et al, 2018; Willasch et al, 2017)

g. Pe baza ipotezei conform căreia dintre cei 446 de pacienți cu LLA-PCB de vârstă pediatrică cu vârsta <1an care prezintă recidivă după tratamentul de primă linie, 89% obțin a doua remisiune (dintre care 55% prezintă a doua recidivă), iar 8% sunt refractari la prima terapie de salvare (Einsiedel et al, 2005; Ko et al, 2010; Locatelli et al, 2012; Tallen et al, 2010)

h. Pe baza ipotezei conform căreia 52,5% (valoarea mediană a intervalului la aproximativ 50%-55%) dintre cei 254 de pacienți care primesc a doua terapie de salvare fie sunt refractari la tratament, fie obțin a treia remisiune, apoi prezintă recidivă și vor primi a treia terapie de salvare (Ko et al, 2010)

LLA, leucemie limfoblastică acută; LLA-PCB=LLA cu precursor de celulă B; PCB, precursor de celulă B; Ph+=cromozom Philadelphia pozitiv; Ph-=cromozom Philadelphia negativ; R/R, refractară sau recidivată; RC=remisiune completă; TCSH alogen, transplant alogen de celule stem hematopoietice.

Sursa: Amgen – Date nepublicate, 2018b

Eficacitatea blinatumomab la pacienții de vârstă pediatrică cu LLA-PCB Ph- și risc crescut a fost evaluată în 2 studii principale, Studiul 20120215 și COG AALL1331.

- Studiul 20120215 a investigat utilizarea terapiei de consolidare cu blinatumomab comparativ cu HC3 la pacienți copii și adolescenți cu LLA-PCB Ph-, la prima recidivă, cu risc crescut (Amgen 20120215 Clinical Study Report 2020; Locatelli et al, 2021).

- Aceste studii sunt incluse în Planul de Investigații Pediatrice (Pediatric Investigation Plan, PIP) agreat de Amgen și EMA. Studiul 20120215 este studiul principal de înregistrare pentru noile indicații aprobate de EMA la copii și adolescenți cu LLA-PCB Ph- la prima recidivă, cu risc crescut .

- Studiul COG AALL1331 investighează utilizarea blinatumomab în comparație cu HC3 la copii, adolescenți și adulți tineri cu LLA-BCP Ph- la prima recidivă, cu risc intermediar sau crescut (Brown et al, 2021).

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

Studiul 20120215

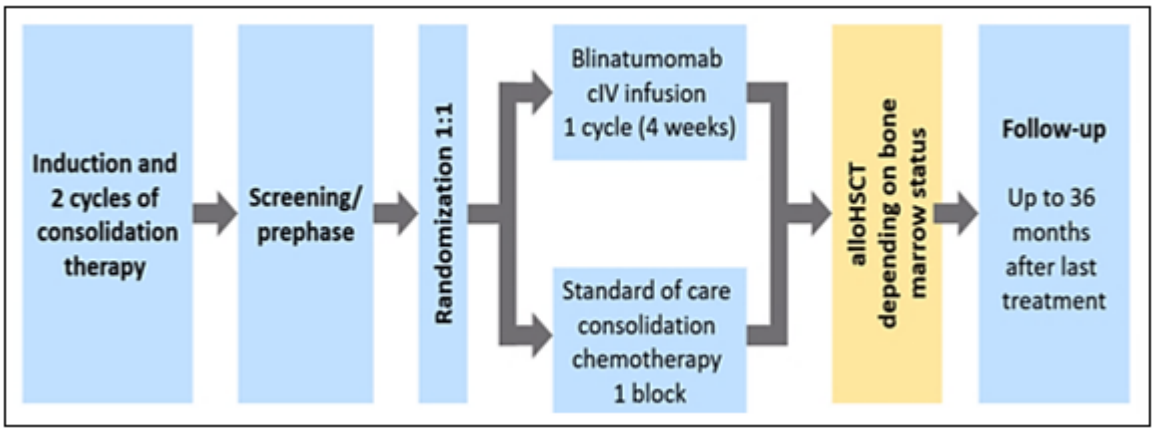
Studiul de înregistrare 20120215 sponsorizat de Amgen, aflat în curs de desfășurare, este un studiu clinic randomizat, controlat, deschis, internațional, de fază 3, amplu, realizat în 47 de centre din 13 țări, care a evaluat eficacitatea și siguranța blinatumomab comparativ cu chimioterapia standard (*SOC*, *standard of care*) de consolidare, la pacienți copii și adolescenți cu LLA-PCB Ph- la prima recidivă, cu risc crescut.

Studiul 20120215 face parte din Planul de Investigații Pediatrice European (*Pediatric Investigation Plan,* PIP), iar intervalul pentru analiza primară din studiu a fost între 10 noiembrie 2015 și 17 iulie 2019, dată la care înrolarea în studiu a fost oprită deoarece o comisie independentă de monitorizare a datelor (*data monitoring committee*, *DMC*) a recomandat oprirea recrutării pe baza eficacității dovedite la prima analiză intermediară (50% evenimente de tip supraviețuire fără evenimente, SFE). Pacienții înrolați au rămas în studiu până în momentul în care ultimul pacient înrolat a finalizat vizita de monitorizare pe termen lung, la 36 luni post-transplant. Ca răspuns la o solicitare a EMA a fost realizată și o analiză administrativă intermediară pentru obiectivul privind SG (data limită de colectare a datelor la 14 septembrie 2019).

Designul și metodologia studiului *(Studiul 20120215)*

După inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare pentru pacienții cu risc crescut (*high-risk consolidation chemotherapy*, *HC*), pacienții de vârstă pediatrică cu LLA -PCB Ph- la prima recidivă, cu risc crescut, au fost randomizați în raport 1:1 la BLINCYTO sau a treia cură de chimioterapie de consolidare standard (brațul cu HC3; Figura 2-1).

Figura 2 1. Designul studiului 20120215



Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă, statusul celularității în măduva osoasă la finalul celei de-a doua cure de chimioterapie de consolidare standard și statusul MRD determinat la finalul perioadei de inducție. În urma stratificării au rezultat șase categorii în funcție de vârstă (< 1 an, 1 până la 9 ani și > 9 ani) și 3 categorii ale statusului măduvei osoase/statusului MRD (M1 nivel MRD ≥ 10^{-3}, M1 cu nivel MRD < 10^{-3} și M2. M1 definit ca: aspirat medular

reprezentativ sau biopsie medulară cu <5% blști, cu celularitate satisfăcătoare și regenerarea hematopoiezei. M2 definit ca: aspirat medular reprezentativ sau biopsie medulară cu blști ≥5% și <25%).

După o perioadă de screening cu durata de până la 3 săptămâni, pacienții eligibili au fost înrolați și randomizați într-unul din următoarele 2 grupuri de tratament: brațul cu blinatumomab: 1 ciclu de consolidare cu blinatumomab (15 g/m^2/zi), definit ca perfuzie IV continuă cu blinatumomab, 4 săptămâni *SAU* brațul cu HC3: 1 ciclu de consolidare cu HC3, definit ca tratament timp de 1 săptămână cu HC3 și 3 săptămâni fără tratament.

TCSH alogen, transplant alogen de celule stem hematopoietice; HC, chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut; MRD, boală minimă reziduală.

Sursa *(Amgen 20120215 Clinical Study Report, 2020)*

Criteriile de includere /excludere pentru studiul 20120215 sunt prezentate în Tabelul de mai jos

Criterii de includere

- Subiecți cu LLA-PCB, la prima recidivă, cu risc crescut, cu cromozom Philadelphia negativ (Ph-) (boală definită conform criteriilor I BFM SG/IntReALL) după a doua terapie de consolidare post-inducție conform ghidurilor de tratament IntReALL
- Subiecți cu M1[a] sau M2[b] la momentul randomizării
- Vârsta > 28 zile și < 18 ani la momentul consimțământului informat/acordului pentru participarea în studiu

Reprezentantul legal al subiectului a semnat consimțământul informat dacă subiectul are vârsta prea mică pentru a semna consimțământul informat, iar subiectul și-a dat acordul scris în conformitate cu reglementările și/sau ghidurile locale anterior inițierii oricăror activități/proceduri specifice studiului

- Disponibilitatea probei pentru analiza centrală a MRD prin PCR, la stabilirea diagnosticului de recidivă: primeri specifici clonării și ADN de referință, precum și secvențe de tip *primer* și analiza secvențelor de rearanjare clonală (cazuri cu recidivă extramedulară izolată sau cazuri cu dificultăți tehnice și/sau logistice de a obține și procesa materialul medular sunt excluse de la recoltarea acestui material. În aceste cazuri a fost permisă doar analiza centrală a MRD prin citometrie în flux)

Criterii de excludere

- Patologie relevantă clinic la nivelul SNC, care necesită tratament (de ex., epilepsie necontrolată)
- Dovada LLA active la nivelul SNC (SNC 2, SNC 3). Subiecții cu recidivă la nivelul SNC la momentul recăderii sunt eligibili dacă afectarea SNC este tratată cu succes anterior înrolării
- Funcție renală sau hepatică modificată anterior inițierii tratamentului (ziua 1), după cum sunt definite mai jos:

a.Valoarea creatininei serice peste limita superioară a normalului, pe baza intervalelor de valori normale pentru vârstă și sex ale laboratoarelor locale

b.Bilirubina totală > 3,0 mg/dl anterior inițierii tratamentului (cu excepția sindromului Gilbert sau a bolii Meulengracht)

- Numărul de neutrofile din sângele periferic < 500/mm^3 anterior inițierii tratamentului

- Numărul de trombocite din sângele periferic < 50000/mm^3 anterior inițierii tratamentului

- Tratament în curs cu un alt dispozitiv medical sau medicament în curs de investigare sau mai puțin de 4 săptămâni de la finalizarea tratamentului într-un studiu clinc pentru alt dispozitiv/medicament în curs de investigare. Sunt permise procedurile pentru pacienți cu risc crescut specificate în ghidurile IntReALL

- Toxicitate în legătură cu chimioterapia, care nu a fost redusă la grad ≤ 2 (cu excepția parametrilor definiți de Criteriile de Excludere 203, 204 și 217)

- Simptome și/sau semne clinice și/sau radiologice și/sau ecografice care indică o infecție acută sau o infecție cronică necontrolată sau orice altă boală sau condiție clinică ce ar putea fi exacerbate de tratament sau ar putea afecta în mod semnificativ complianța la protocol

- Infecție documentată cu virusul imunodeficienței umane

- Hipersensibilitate cunoscută la imunoglobuline sau alte substanțe ori componente (cu excepția asparaginazei)

- Paciente de vârstă fertilă însărcinate sau care alăptează sau intenționează să rămână însărcinată sau să alăpteze pe durata tratamentului conform protocolului de studiu și cel puțin 6 luni după ultima doză de blinatumomab sau în primele 12 luni după ultima doză de chimioterapie

- Paciente de vârstă fertilă care nu doresc să practice abstinența sexuală strictă sau să utilizeze o formă de contracepție eficientă pe durata tratamentului conform protocolului de studiu și cel puțin 6 luni după ultima doză de blinatumomab sau în primele 12 luni după ultima doză de chimioterapie

- Pacenți de sex masculin maturi din punct de vedere sexual care nu doresc să practice abstinență sexuală strictă sau să utilizeze prezervativ cu spermicid pe durata tratamentului conform protocolului de studiu și cel puțin 6 luni după ultima doză de blinatumomab.

- Subiecți de sex masculin maturi din punct de vedere sexual care nu doresc să renunțe la donarea de spermă pe durata tratamentului conform protocolului de studiu și cel puțin 6 luni după finalizarea studiului

- Subiecți pentru care există riscul de a nu finaliza toate vizitele sau procedurile incluse în protocolul de studiu, inclusive vizitele de monitorizare și/sau să urmeze toate procedurile necesare din studiu cunoscute de subiect și de investigator

- Antecedente sau dovada oricărei alte afecțiuni, condiții sau patologii (cu excepția celor enumerate anterior) care, în opinia investigatorului sau a medicului care face parte din Amgen, dacă acesta este solicitat, ar reprezenta un risc pentru siguranța subiectului sau ar interefera cu evaluarea, procedurile sau finalizarea studiului

- Instituționalizarea pentru încălcarea legii sau a reglementărilor /regulamentelor

[a] A se vedea Tabelul 1.1 de mai jos pentru stratificarea riscului la prima recidivă conform I BFM SG/IntReALL.

[b] M1 definit ca: aspirat medular reprezentativ sau biopsie din MO cu blști < 5%, cu celularitate satisfăcătoare și regenerarea hematopoiezei. M2 defint ca aspirat medular reprezentativ sau biopsie din MO cu blști ≥ 5% și < 25%).

LLA, leucemie limfoblastică acută; MO, măduva osoasă; I BFM SG, *International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group*; Grupul Internațional de Studiu Berlin-Frankfurt-Münster; MRD, boală minima reziduală; PCR, reacția de polimerizare în lanț; SNC, sistemul nervos central.

Sursa: *(Amgen 20120215 Clinical Study Report 2020)*

1.1. Definiția recidivei cu risc crescut conform I BFM SG/IntReALL

Localizarea recidivei[a]	**Intervalul de timp până la recidivă**		
	Foarte precoce[b]	**Precoce[c]**	**Tardiv[d]**
IEM	HR	SR	SR
IBM	HR	HR	SR
Combinată	HR	SR	SR

[a] IEM definită ca prezența IEM și MO M1 (blști < 5%); IBM definită ca MO M3 (blști ≥25%) în absența IEM; Combinată definită ca prezența IEM și MO M2 (blști ≥ 5% și < 25%).

[b] Foarte precoce: la <18 luni de la diagnosticul inițial

[c] Precoce: la ≥ 18 luni de la diagnosticul initial <u>și</u> la < 6 luni de la finalizarea tratamentului inițial

[d] Recidiva tardivă: la ≥ 6 luni de la finalizarea tratamentului inițial

LLA, leucemie limfoblastică acută; TCSH alogen, transplant alogen de celule stem hematopoietice PCB, precursor cu celulă B; BFM SG, *Berlin-Frankfurt-Münster study group*, Grupul de studiu Berlin-Frankfurt-Münster; HR, *high-risk*, cu risc crescut; IBM, *isolated bone marrow*, izolată la nivelul măduvei osoase; IEM, *isolated extramedullary*, extramedulară izolată; IntReALL, *International study for the treatment of childhood relapsed ALL*, Studiul international pentru tratamentul LLA recidivată în copilărie; MO, măduva osoasă; SR, *standard-risk*, riscul standard.

Sursa: *(Amgen 20120215 Clinical Study Report 2020)*

Rezultate de eficacitate (Studiul 20120215)

În concordanță cu principiul intenției de tratament, analizele primare de eficacitate au fost realizate în populația FAS (toți pacienții randomizați), în funcție de schema de tratament la care au fost randomizați, indiferent de tratamentul primit. FAS a inclus 54 pacienți în brațul cu blinatumomab și 54 în brațul cu HC3.

Supraviețuirea fără evenimente (Obiectiv primar)

Adresabilitatea pacienților	Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a SFE pentru pacienții tratați cu BLINCYTO în comparație cu chimioterapia HC3, la pacienți cu LLA-PCB Ph- la prima recidivă, cu risc crescut (HR 0,33;

	95% CI 0,18, 0,61; p < 0,001). Aceste date au determinat Comitetul de monitorizare a datelor să recomande întreruperea recrutării pe baza eficacității dovedite.

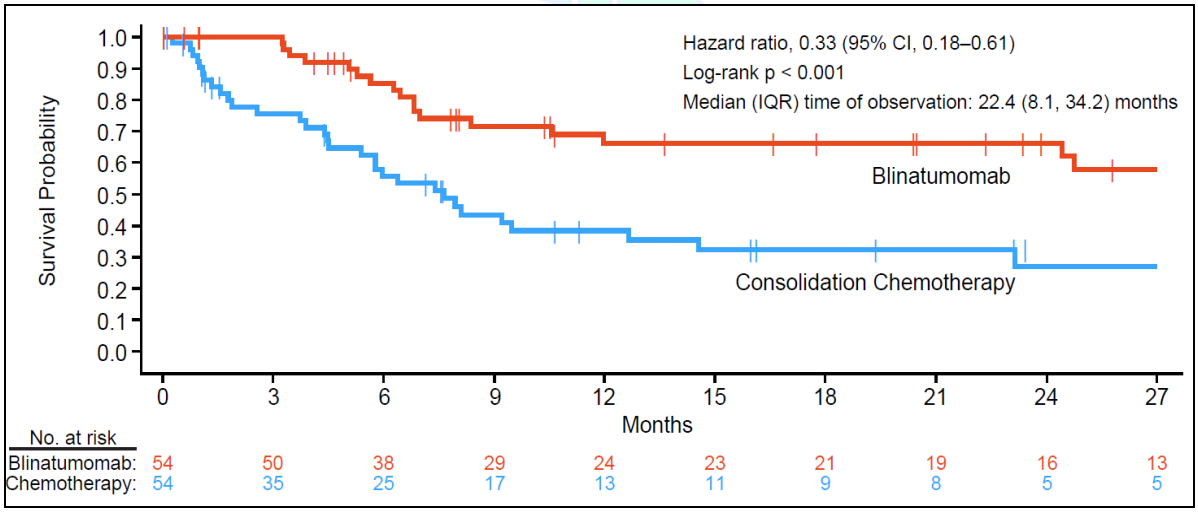
La data limită pentru extragerea datelor (17 iulie 2019), timpul median de urmărire pentru SFE a fost de 22,4 luni (interval intercuartilic [IQR] 26,1; 8,1 - 34,2). Au fost raportate evenimente pentru 17 dintre cei 54 pacienți (31,5%) în grupul cu blinatumomab și 31 dintre cei 54 pacienți (57,4%) în grupul cu HC3. SFE a fost semnificativ mai mare după blinatumomab comparativ cu HC3 (p < 0,001 cu testul pentru rang logaritmic stratificat). HR pentru SFE pe baza modelului Cox stratificat a fost 0,33 (95% CI 0,18, 0,61), în favoarea blinatumomab.

Limita pentru SFE mediană nu a fost atinsă în grupul cu blinatumomab (95% CI 24,5 luni; NR [nu a fost atinsă]) și a fost 7,7 luni (95% CI 4,5; 12,7) în grupul cu HC3. Rata SFE la 24 luni (estimare Kaplan-Meier, KM) a fost 66,2% (95% CI 50,1%; 78,2%) în grupul cu blinatumomab și 27,1% (95% CI 13,2%; 43,0%) în grupul cu HC3.

HR s-a menținut în favoarea blinatumomab în toate subgrupurile specificate.

Într-o analiză *post hoc* care a investigat efectul la nivelul centrului din studiu, valoarea HR de 0,37 (95% CI 0,20; 0,66) a fost similară cu HR din analiza primară prezentată anterior.

Figura 1.5 Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără evenimente (SFE)



FAS, setul complet de analiză; IQR, interval intercuartilic.

Datele cenzurate sunt indicate prin linii verticale. Data limită de colectare a datelor: 17 iulie 2019.

Supraviețuirea globală (Principalul obiectiv secundar)

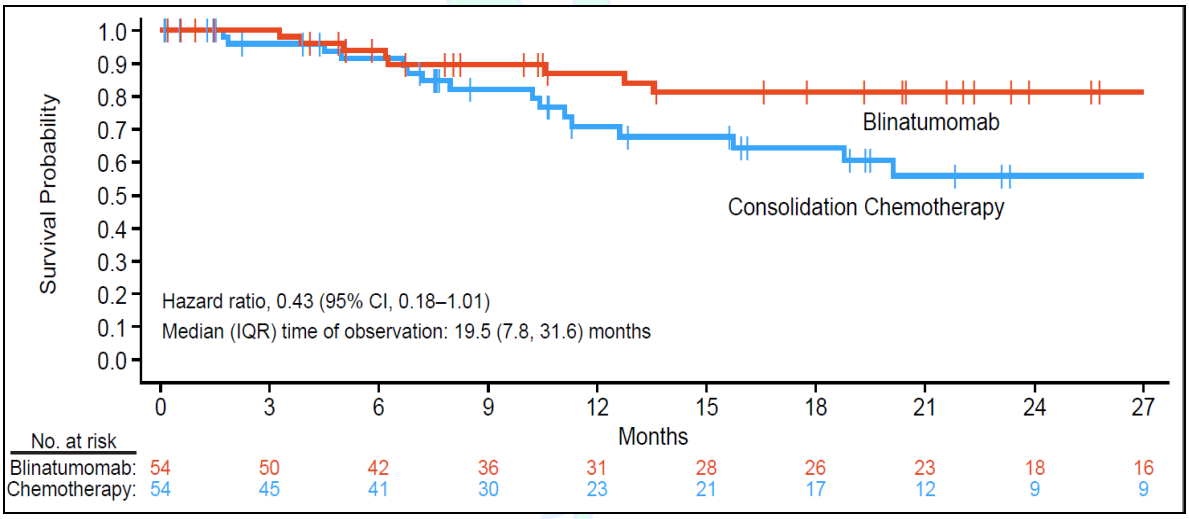
Adresabilitatea	Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a SG pentru

pacienților 3	pacienții tratați cu BLINCYTO în comparație cu HC3, în populația cu LLA -PCB Ph- la prima recidivă, cu risc crescut (HR 0,43; 95% CI 0,18; 1,01; p = 0,047). În *analiza administrativă intermediară* solicitată de EMA, beneficiul tratamentului cu BLINCYTO asupra SG a fost chiar mai evident, la o maturitate mai mare a datelor (HR 0,33; 95% CI 0,15; 0,72; p = 0,003).

La data limită pentru extragerea datelor (17 iulie 2019), timpul median de urmărire pentru SG a fost 19,5 luni (interval de valori 0,1 - 44,1). Au fost raportate 24 de decese, 8 (14,8%) în grupul cu blinatumomab și 16 (29,6%) în grupul cu HC3. HR pentru SG pe baza modelului Cox stratificat a fost 0,43 (95% CI 0,18; 1,01). Estimarea KM a supraviețuirii la 36 luni a fost 55,8% (95% CI 36,9; 71,0) în brațul cu HC3 și 81,1% (95% CI 65,5; 90,2) în brațul cu blinatumomab.

O analiză de sensibilitate, care a estimat efectul tratamentului asupra momentului la care 13 pacienți din grupul cu HC3 au primit blinatumomab a arătat o valoare HR de 0,35 pentru SG (95% CI 0,12; 1,01). Au fost raportate 9 decese la pacienții cu recidivă foarte precoce; 2 din 19 pacienți (10,5%) în grupul cu blinatumomab și 7 din 22 pacienți (31,8%) în grupul cu HC3 (HR 0,23; 95% CI 0,05; 1,13).

Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (SG)



FAS, setul complet de anliză; IQR, interval intercuartilic.

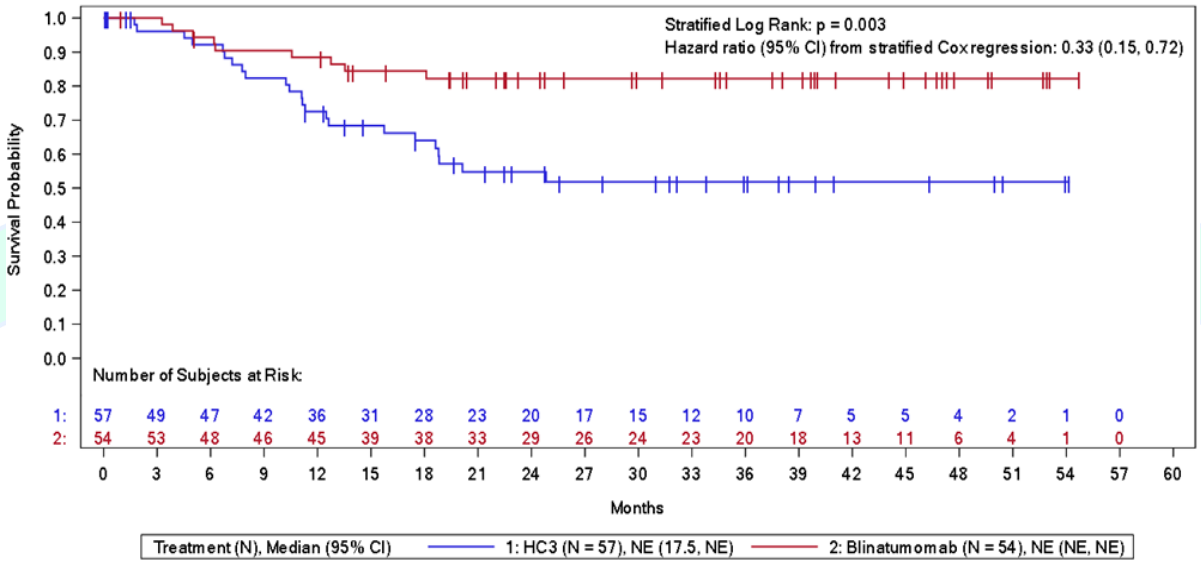
Datele cenzurate indicate prin linii verticale. Data limită de colectare a datelor: 17 iulie 2019.

Sursa: *(Locatelli et al, 2021)*

A fost efectuată și o analiză administrativă intermediară a SG la solicitarea instituției de reglementare (EMA). La această dată limită de colectare a datelor (14 septembrie 2020), incidența deceselor în rândul pacienților a fost 40,4% în brațul cu HC3 și 16,7% în brațul cu blinatumomab; valoarea p nominală cu testul pentru rang logaritmic stratificat a fost 0,003. HR pentru SG pe baza modelul Cox stratificat a fost 0,33 (95% CI 0,15; 0,72). SG mediană nu a fost atinsă în niciunul

dintre brațele de tratament. O estimare Kaplan-Meier care a comparat SG între brațele de tratament este prezentată în figura de mai jos. Estimarea KM a supraviețuirii la 36 luni a fost 82,2% (95% CI 68,5; 90,3) în brațul cu blinatumomab și 51,9% (95% CI 36,6; 65,1) în brațul cu HC3.

Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (FAS) pentru datele colectate la solicitarea EMA



FAS, setul comlpet de analiză; HC3, a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut; NE, nu a fost estimată

Datele cenzurate sunt indicate prin linii verticale. Data limită de colectare a datelor: 14 septembrie 2019 - Sursa: *(Amgen – date nepublicate, 2020)*

Răspunsul MRD (Obiectiv Secundar)

Procentul pacienților care au obținut remisiune MRD, definit prin mai puțin de 10^{-4} blști pe aspiratul medular în interval de 29 zile de la inițierea tratmentului, a fost evaluat prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) și prin citometria de flux. Remisiunea MRD dovedită prin PCR a fost observată la mai mult de 90% (44 din 49) dintre pacienții din grupul cu blinatumomab și la 54% (26 din 48) dintre pacienții din grupul cu HC3 (diferența procentuală absolută: 35,6% [95% CI 15,6%; 52,5%]. În subgrupul pacienților cu remisiune MRD la momentul inițial, majoritatea pacienților au rămas în remisiune MRD în ambele subgrupuri, cu 85% în grupul cu blinatumomab și 87% în grupul cu HC3. În subgrupul pacienților cu MRD detectabilă la momentul inițial (> 10^{-4}), în grupul cu blinatumomab, 93% dintre pacienți (27 din 29) au obținut remisiune MRD, comparativ cu 24% (6 din 25) dintre pacienții din grupul cu HC3 (diferența procentuală absolută: 69,1% [95% CI 45,4%; 85,5%]). Remisiunea MRD observată prin citometrie de flux a fost comparabilă cu cea observată prin analiza PCR și a fost observată la un număr mai mare de pacienți în grupul cu blinatumomab comparativ cu HC3 (90,6% [48 din 53] față de 60,4% [32 din 53]).

Remisiunea MRD în funcție de statusul MRD la momentul inițial (setul evaluat pentru MRD[a])

Statusul MRD la momentul inițial[a]	Nr. pacienților cu remisiune cu blinatumomab/ Nr. pacienților evaluați (%)	Nr. pacienților cu remisiune HC3/Nr. pacienților evaluați (%)	Diferența absolută %(CI)
Remisiune MRD	17/20 (85)	20/23 (87)	-2.0 (-31,2; 28,0)
Fără remisiune MRD	27/29 (93)	6/25 (24)	69,1 (45,4; 85,5)
Total	44/49 (90)	26/48 (54)	35,6 (15,6; 52,5)

[a] Pentru statusul MRD la momentul inițial, dacă sunt disponibile atât PCR, cât și citometria de flux, este luată în considerare valoarea MRD obținută la PCR, deoarece metoda PCR are o sensibilitate mai mare.
HC3, a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut; MRD, boală minimă reziduală; PCR, reacția de polimerizare în lanț. - Sursa: *(Locatelli et al, 2021)*

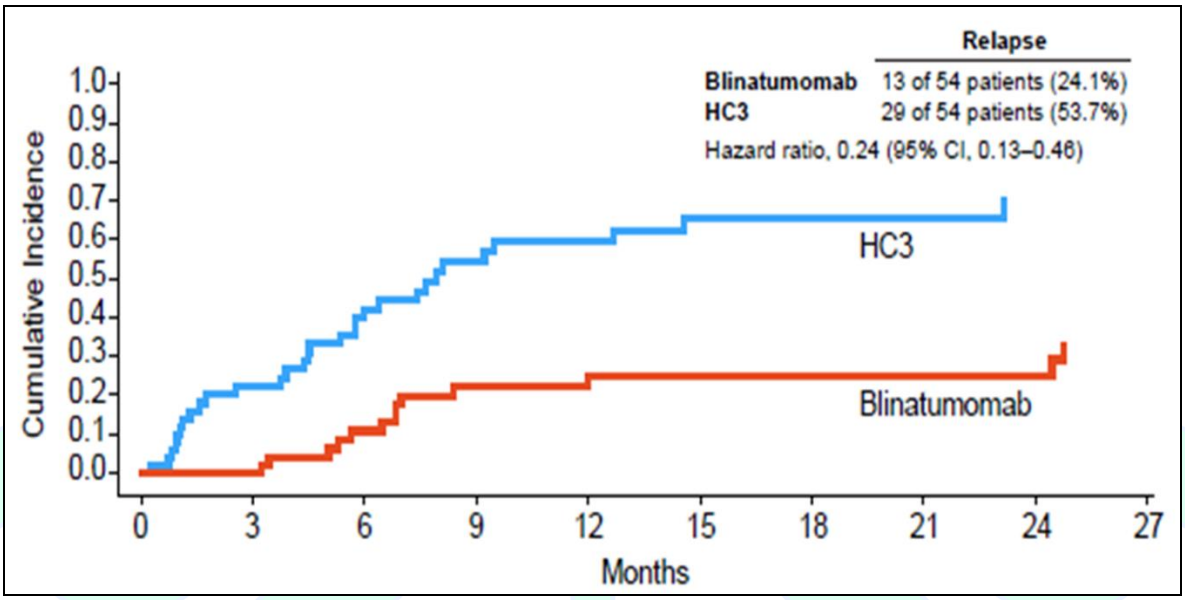
TCSH alogen (Obiectiv Secundar)

Deoarece pacienții care au participat la acest studiu clinic aveau risc crescut, intenția a fost ca toți pacienții care au obținut RC2 să beneficieze de TCSH alogen pe durata menținerii RC. În total, 48 de pacienți (88,9%) din grupul cu blinatumomab și 38 de pacienți (70,4%) din grupul cu HC3 au beneficiat de TCSH în timp ce se aflau în RC. Dintre acești pacienți, 56,3% din grupul cu blinatumomab și 47,4% din grupul cu HC3 au efectuat radioterapie la nivelul întregului corp, ca parte a regimului terapeutic de consolidare; 8,3% (4 din 48) dintre pacienții din grupul cu blinatumomab și 10,5% (4 din 38) dintre pacienții din grupul cu HC3 au decedat din cauze legate de efectuarea transplantului. Trei dintre cei 48 pacienți (6,3%) din grupul cu blinatumomab și 8 dintre cei 38 pacienți (21,1%) din grupul cu HC3 au decedat după TCSH alogen din cauza unei recidive. Estimarea KM pentru mortalitatea la 100 zile după TCSH alogen a fost de 5,6% (95% CI 1,4%; 0,5%) în grupul cu HC3 și 4,2% (95% CI 1,1%; 15,6%) în grupul cu blinatumomab. Timpul median până la deces estimat prin KM nu a fot atins pentru niciunul dintre grupurile de tratament.

Incidența cumulată a recidivelor (Obiectiv secundar)

Recidivele (din momentul randomizării până la momentul recidivei/cenzurării datelor) au apărut la 13 dintre cei 54 pacienți (24,1%) din brațul cu blinatumomab și la 29 dintre cei 54 pacienți (53,7%) din brațul cu HC3. Rata de risc (HR) stratificată pentru incidența cumulată a recidivelor într-un model Cox proporțional a fost de 0,24 (95% CI 0,13; 0,46) (Figura 2-5), iar incidențele cumulate pentru recidive la 24 luni au fost de 24,9% (95% CI 13,2%; 38,5%) în brațul cu blinatumomab și 70,8% (95% CI 50,7%; 83,9%) în brațul cu HC3.

Kaplan-Meier pentru incidența cumulată a recidivelor (FAS)



FAS, setul comlpet de analiză; HC3, a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut

Data limită de colectare a datelor: 17 iulie 2019.

Sursa: *(Locatelli et al, 2021)*

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 pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare,* este compensat în **9** țări din UE: Austria, Germania, Finlanda, Grecia, Olanda, Polonia, Ungaria, Cehia și Marea Britanie.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Blinatumomabum cu indicația *„ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare”* întrunește criteriile de adăugare în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

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

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Blinatumomabum cu adăugarea noii linii de tratament.

Raport finalizat la data de: 28.02.2022

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