



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: BLINATUMOMABUM

**INDICAȚIE: *BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare***

Data depunerii dosarului	20.01.2026
Nr. dosarului	3074

***Adăugarea unui nou segment populațional reprezentat de pacienți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare***





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Blinatumomabum
- 1.2. DC: Blincyto 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: L01FX07
- 1.4. Data primei autorizări: 23 Noiembrie 2015
- 1.5. Deținătorul de APP: Amgen Europe B.V., Nederland
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>38,5 micrograme</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>intravenoasă</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>ambalaj cu 1 flac. cu pulb. pt. conc. pt. sol. perf. x 38,5 micrograme +1 flac. cu soluție stabilizată x 10 ml</b>

- 1.8. Preț conform Ordinului nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	<b>11512,36 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	<b>11512,36 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Blincyto

**BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare.**

Pacienților copii și adolescenți 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.

Doza zilnică recomandată în funcție de greutatea corporală, pentru pacienții copii și adolescenți este prezentată în tabelul următor.

**Tabel nr. 1. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru pacienții copii și adolescenți cu chimioterapie postinducție pentru LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut**

Un ciclu de consolidare	Greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	Greutatea corporală mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)
Zilele 1-28	28 µg/zi	15 µg/m <sup>2</sup> /zi (a nu se depăși 28 µg/zi)



### **Recomandări privind premedicația și medicația suplimentară**

La pacienții copii și adolescenți este recomandat să se administreze dexametazonă 5 mg/m<sup>2</sup> (a nu se depăși 20 mg) înainte de prima doză de blinatumomab în primul ciclu și la reluarea perfuziei după o întrerupere de 4 sau mai multe ore în primul ciclu.

Se recomandă utilizarea profilactică a chimioterapiei intratecale înainte și în timpul tratamentului cu blinatumomab pentru a se preveni recidiva LLA la nivelul sistemului nervos central.

Trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu BLINCYTO în funcție de necesitate în cazul apariției următoarelor tipuri de toxicitate severă (gradul 3) sau care pune viața în pericol (gradul 4): sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor plasmatiche ale enzimelor hepatice și alte toxicități relevante din punct de vedere clinic.

Dacă durata întreruperii tratamentului după apariția unei reacții adverse nu depășește 7 zile, se va continua același ciclu de tratament până la un număr total de 28 zile de administrare în perfuzie, inclusiv zilele anterioare și ulterioare întreruperii din ciclul respectiv.

Dacă durata întreruperii din cauza unei reacții adverse este mai mare de 7 zile, se va iniția un nou ciclu. Dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 14 zile, tratamentul cu BLINCYTO se va întrerupe permanent.

### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). Experiența clinică privind utilizarea Blincyto la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

**Insuficiență renală:** Conform analizelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu disfuncție renală ușoară sau moderată ca severitate. Siguranța și eficacitatea medicamentului Blincyto la pacienți cu insuficiență renală severă nu au fost studiate.

**Insuficiență hepatică:** Conform analizelor farmacocinetice, nu se anticipează niciun efect al funcției hepatice evaluate inițial asupra expunerii sistemice la blinatumomab și nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Siguranța și eficacitatea medicamentului Blincyto la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate.

**Copii și adolescenți:** Experiența cu Blincyto la copiii cu vârsta < 1 an este limitată.

**Mecanism de acțiune:** Blinatumomab este o moleculă bispecifică de mobilizare a limfocitelor T care se leagă specific la markerul CD19 exprimat pe suprafața celulelor de tip B și a markerului CD3 exprimat pe suprafața limfocitelor T. Acesta activează limfocitele T endogene prin conectarea CD3 din cadrul complexului TCR (T-cell receptor, receptorul pentru antigen al limfocitului T)-CD3 cu markerul de diferențiere CD 19 de la suprafața limfocitelor B maligne și benigne. Activitatea antitumorală a imunoterapiei cu blinatumomab nu depinde de un complex TCR specific exprimat la suprafața limfocitelor T sau de peptidele-antigen prezentate de celulele canceroase, ci este de natură policlonală și independentă față de moleculele HLA (antigenele leucocitare) de pe suprafața celulelor țintă. Blinatumomab mediază formarea sinapsei citolitice dintre limfocitul T și celula tumorală, eliberând enzime proteolitice pentru a distruge atât celulele țintă proliferative cât și pe cele pasive. Activitatea blinatumomab se asociază cu suprareglarea tranzitorie a moleculelor de adeziune celulară, producția de proteine citolitice, eliberarea de citokine inflamatorii și proliferarea limfocitelor T, având drept rezultat eliminarea celulelor CD19 pozitive.



**Contraindicații:** -Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1. din RCP Blincyto

- Alăptarea

## **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Amgen Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Blinatumomabum, respectiv DC Blincyto 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă și indicația terapeutică: „**BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare**” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare -, „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

## **2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI BLINATUMOMABUM**

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, **medicamentul cu DCI Blinatumomabum este listat în P3: Programul național de oncologie**, la SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”,. La data întocmirii acestui raport, medicamentul **Blinatumomabum** ocupă poziția 114 în cadrul Programul național de oncologie și are alocat simbolul „\*\*1”.

Protocolul terapeutic aferent DCI **Blinatumomabum** listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

„ **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM**

**I. INDICAȚIE: LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL) - în monoterapie**

**II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.

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

- Pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienții cu LLA cu precursor de celulă B și cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aibă opțiuni alternative de tratament

- Pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%

- Pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă nou diagnosticată, în cursul terapiei de consolidare



### III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului)

### IV. TRATAMENT

- Tratamentul se inițiază sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice
- La inițierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile în cazul ciclului 1 și pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
  - La inițierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 3 zile în cazul ciclului 1 și primele 2 zile ale ciclurilor următoare
  - Pentru pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puțin în primele 3 zile ale ciclului.
  - La pacienții cu antecedente/prezența 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 stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
    - Pentru toate ciclurile subsecvente la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență/spitalizare
    - Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, în faza de consolidare, se recomandă internarea cel puțin pentru primele 3 zile ale primului ciclu și primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.

#### Doze și mod de administrare:

- LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată
- Pacienții 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)
- Pacienții care au obținut 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):  $\leq 5\%$  blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite  $> 100.000/mmc$  și neutrofile  $> 1.000/mmc$ )
  - o RCh\* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială):  $\leq 5\%$  blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite  $> 50.000/mmc$  și neutrofile  $> 500/mmc$ )
- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcție 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 <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)	15 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)		15 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 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<sup>-4</sup>. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
  - Pacienții trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducție 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 pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

Doza recomandată (la pacienții cu o greutate corporală de minim 45 kg) este în funcție de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducție 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

- LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

- Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab 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.

Un ciclu de consolidare	Greutatea pacienților mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	Greutatea pacienților mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)
Zilele 1 - 28	28 mcg/zi	15 mcg/m <sup>2</sup> /zi (a nu se depăși 28 mcg/zi)

- **Premedicație și medicație adjuvantă:**

- La adulți LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea inițierii fiecărui ciclu terapeutic  
 - La copii și adolescenți: 10 mg/m<sup>2</sup> dexametazonă (a nu se depăși 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<sup>2</sup> dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).

- La adulți 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 inițierea 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 și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LLA la nivelul sistemului nervos central

• **Tratamentul pre-faza** pentru pacienții cu masă tumorală mare (blaști leucemici  $\geq 50$  în măduva osoasă sau  $> 15.000/mm^3$  în sângele periferic):

- Dexametazonă (a nu se depăși 24 mg/zi)

- **Ajustarea dozelor**

- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.

- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și 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 (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienți cu greutatea $\geq 45$ kg	Recomandare pentru pacienți cu greutatea $< 45$ kg
Sindromul de eliberare de citokine	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare
Sindromul de liză tumorală	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 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Pentru reinițiere, se administrează premedicație cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi. Se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor, apoi se



adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)		1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 viața pacientului.

**• Mod de administrare:**

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor 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 conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.

- Doza terapeutică la adulți de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m<sup>2</sup>/zi sau 15 mcg/m<sup>2</sup>/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 250 ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

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

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

Pacienților trebuie să li se administreze 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare cu BLINATUMOMABUM. Un singur ciclu de tratament de inducție sau consolidare cu BLINATUMOMABUM constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament (total 42 zile)

**LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare**

BLINATUMOMABUM se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă utilizându-se o pompă de perfuzie. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament. Pacienții pot urma până la 4 cicluri de tratament de consolidare cu BLINATUMOMABUM. Vezi tabelul de mai jos pentru doza zilnică recomandată în funcție de greutatea corporală pentru adulți. La pacienții cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg se administrează o doză fixă, iar la pacienții care au o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafața corporală a pacientului (SC).

**Dozele de BLINATUMOMABUM recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B la adulți în faza de consolidare**

Greutate corporală	Cicluri de consolidare (Ciclurile 1 - 4)	
	Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
Mai mare sau egală cu 45 kg (doză fixă)	28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	15 mcg/m <sup>2</sup> /zi (a nu se depăși 28 mcg/m <sup>2</sup> /zi)	Interval de 14 zile fără tratament

**V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**

**• Evenimente neurologice**

- au fost observate după inițierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiență, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.

- timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile

- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului

- rata mai mare de apariție la vârstnici

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

**• Infecții.**

- La pacienții cărora li s-a administrat blinatumomab, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter) unele letale; incidența mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2.

- Monitorizarea atentă și 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, creșterea bilirubinei totale, greață

- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile

- Monitorizare atentă

**• Reacțiile de perfuzie**

- În general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei

- Unii - apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare

- Monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament



- Sindromul de liză tumorală
  - Poate fi amenințător de viață
  - Măsurile profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie
- Imunizări
  - Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament
  - Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și 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:**

Inițierea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulți se face de către medicul hematolog.

Inițierea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hematologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

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

### **3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional 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 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

### 3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

#### ▲ Generalități privind leucemia limfoblastică acută (LLA)

Leuceemiile acute reprezintă un grup heterogen de boli maligne ale sistemului hematopoietic, caracterizate prin proliferarea necontrolată a unei clone de celule imature (blastice), blocate în maturație, care va înlocui țesutul hematopoietic normal și poate invada teritoriile extramedulare. Proliferarea se produce pornind de la o celulă limfoidă, în cazul leucemiei limfoblastice acute.

National Cancer Institute (NCI) a definit leucemia acută limfoblastică (LLA) ca fiind o neoplazie rapid progresivă care își are originea în țesutul hematoformator și determină producerea unui număr mare de limfoblaști care intră în torentul sangvin.

Considerată cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la copii, LLA prezintă caracteristici diferite la pacienții cu vârsta sub 1 an la momentul diagnosticării, comparativ cu pacienții pediatrici cu alte grupe de vârstă. Majoritatea cazurilor de LLA sunt de linie B, în timp ce LLA de linie T și fenotipul mixt reprezintă un procent foarte mic de cazuri.

LLA infantilă acoperă mai puțin de 5% din totalul cazurilor de LLA pediatrică și este evaluată ca având cea mai mică rată de supraviețuire. Rata de supraviețuire fără evenimente la 5 ani după diagnosticare a acestor pacienți este mai mică de 50%, comparativ cu peste 80% la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 9 ani.

Vârsta pacienților nu este nesemnificativă în prognosticul privind supraviețuirea pacienților cu leucemie acută limfoblastică infantilă, iar prezența rearanjamentelor KMT2A, numărul de leucocite la diagnostic sau răspunsul inițial la prednison sunt caracteristici importante care decid orientarea prognosticului acestor pacienți. În studiul INTERFANT-06 prezența rearanjamentelor KMT2A la pacienții cu LLA infantilă a fost asociată cu recidive frecvente în timpul tratamentului, până la 66% din recidive în primul an după diagnosticare și 90% în decurs de 2 ani de la diagnosticare.

Prognosticul rezervat pentru LLA infantilă este corelat cu factori precum: vârsta sub 6 luni, numărul de leucocite (WBC)  $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ , pro-fenotip-ul B cu lipsa expresiei CD10, anomalii citogenetice ale benzii cromozomiale 11q23, translocția t(4;11) și rearanjamentul genei leucemiei cu linii mixte (MLL) la nivelul benzii cromozomiale 11q23.

Majoritatea pacienților (80%) cu LLA infantilă prezintă rearanjamente cromozomiale care implică gena KMT2A (KMT2A-r). Studiile au evidențiat că rearanjamentele KMT2A sunt dobândite de precursorii hematopoietici în timpul dezvoltării prenatale. Tipul de LLA cu rearanjamente KMT2A cunoscut ca o formă cu prognostic foarte rezervat este caracterizat prin apariția frecventă a hiperleucocitozei, incidență relativ mare a afectării sistemului nervos central, evoluție agresivă cu recidivă precoce și recidive multiple. Rareori acești pacienți prezintă insuficiență respiratorie acută sau cardiacă în contextul hiperleucocitozei. Imunofenotipul tipic pentru LLA cu rearanjamente KMT2A este caracterizat de celule limfoblastice B CD19-pozitive, CD10-negative, adesea co-exprimate cu antigene mieloide (antigenele CD15, CD33 și CD68). Aceste aspecte sugerează o origine progenitoare limfoidă extrem de imatură.



Alt subtip de LLA este cel fără rearanjamente KMT2A care asociază rezultate mai bune în ceea ce privește supraviețuirea. Această variantă prezintă un fenotip precursor al celulelor B, CD10-pozitiv mai matur și anomalii citogenetice similare cu LLA manifestată la copiii de vârste mai mari.

Prezența cromozomului Philadelphia (Ph+), t(9;22), una dintre anomaliile citogenetice care determină cel mai mare impact asupra prognosticului și tratamentului la pacienții adulți și la copii de vârste mai mari de 1 an cu LLA, este foarte rar întâlnită la pacienții cu LLA infantilă. 3-5% dintre pacienții copii și adolescenți și 16-25% dintre pacienții adulți cu LLA de linie B prezintă Ph+, marea majoritate având Ph negativ (Ph-).

Febra, paloarea, iritabilitatea, letargia, afectarea SNC, leziunile cutanate, organomegalia și citopeniile sunt frecvent întâlnite la pacienții cu LLA infantilă.

Investigațiile de laborator specifice caracterizează complet forma de LLA, pentru o încadrare corectă în grupa de risc, în funcție de care se decide o anumită abordare terapeutică.

Incidența globală a LLA este estimată la 1,7 pacienți din 100.000 de locuitori și este similară cu cea a leucemiei mieloide acute care este estimată la 1,6 pacienți din 100.000 de locuitori. Prevalența estimată pentru LLA este de 2/10,000 de locuitori.

În România, conform informațiilor furnizate de companie, incidența LLA pediatrice este comparabilă cu media europeană, iar cazurile refractare sau recidivate cu Ph-negativ sunt estimate la mai puțin de 0,5 cazuri din 100.000 de pacienți pediatrici anual.

Tratamentul se bazează pe chimioterapie asociată, administrată în profaza citoreductivă, inducție, consolidare și terapie de întreținere.

Tratamentul standard al cazurilor refractare sau recidivate de LLA cu precursor de celulă B constă în regimuri intensive de polichimioterapie, adesea asociate cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice. Transplantul alogenic de celule stem este indicat în special pentru subgrupul cu risc crescut de LLA infantilă [vârsta sub 6 luni, leucocitoză crescută  $>300 \times 10^9/l$ , rearanjament genic MLL (mixed-lineage leukemia), răspuns inițial slab la prednison].

Supraviețuirea globală a pacienților care au recidivat după două sau mai multe terapii sau după transplant este redusă. Remisiunea completă hematologică cu recuperarea completă a seriilor periferice, criteriu considerat predictor de supraviețuire prelungită este obținută la un procent mic dintre acești pacienți.

Regimurile de chimioterapie recomandate asociază în general toxicitate ridicată, precum mielosupresie severă, hepatotoxicitate, cardiotoxicitate și infecții oportuniste. Vârsta mică a pacienților se asociază cu toleranță redusă la chimioterapie, imaturitate hepatică și renală, risc crescut de infecții severe și toxicități cumulative. Prin urmare, sunt necesare spitalizări repetate și prelungite, care contribuie la creșterea morbidității și la o calitate a vieții profund afectată. În cazul pacienților pediatrici cu vârsta sub un an, durata internărilor este adesea mai lungă, iar procedurile invazive (biopsii, puncții, perfuzii continue) sunt mai dificile și mai riscante. Prin urmare, orice intervenție terapeutică care reduce expunerea la chimioterapie și durata spitalizării aduce beneficii majore pentru calitatea vieții pacientului și a familiei.

▲ **Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Blinatumomabum ca parte a terapiei de consolidare în tratamentul LLA la pacienți pediatrici cu prima recidivă**

În studiul de fază III cu protocol 20120215 au fost evaluate eficacitatea și siguranța monoterapiei cu blinatumomab ca parte a terapiei de consolidare la pacienți pediatrici cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, aflați la prima recidivă.

**Studiul 20120215** a fost un studiu deschis, multicentric, controlat, randomizat, care a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu blinatumomab, comparativ cu chimioterapia standard de consolidare.

**Conform criteriilor de includere în studiu, pacienții au fost considerați eligibili dacă aveau vârsta cuprinsă între 28 zile și 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, cu risc crescut, la prima recidivă și aveau < 25% blaști la nivelul măduvei osoase.**

Pacienții cu risc crescut au fost definiți conform criteriilor IntReALL.

Pacienții cu patologie relevantă clinic la nivelul SNC, care necesită tratament (de exemplu epilepsie instabilă) sau dovezi de implicare curentă a SNC de către LLA au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost înrolați și randomizați după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare.

Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra blinatumomab sau o a treia cură de chimioterapie de consolidare (a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut, HC3).

Pacienților din grupul de tratament cu blinatumomab li s-a administrat un ciclu de blinatumomab sub formă de perfuzie intravenoasă continuă la 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$  în decurs de 4 săptămâni (doza zilnică trebuia să nu depășească 28  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ). În cazul apariției evenimentelor adverse a fost posibilă ajustarea dozei.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 1 an, 1 până la 9 ani și > 9 ani), statusul măduvei osoase determinat la sfârșitul celei de-a doua cure de chimioterapie de consolidare și statusul MRD determinat la sfârșitul inducției (blaști < 5% cu nivel MRD < 10-3, blaști < 5% cu nivel MRD  $\geq$  10-3 și blaști  $\geq$  5% și < 25%).

Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Niciunui pacient nu i s-a efectuat anterior TCSH.

**Tabel nr. 2. Caracteristici demografice și inițiale în studiul 20120215**

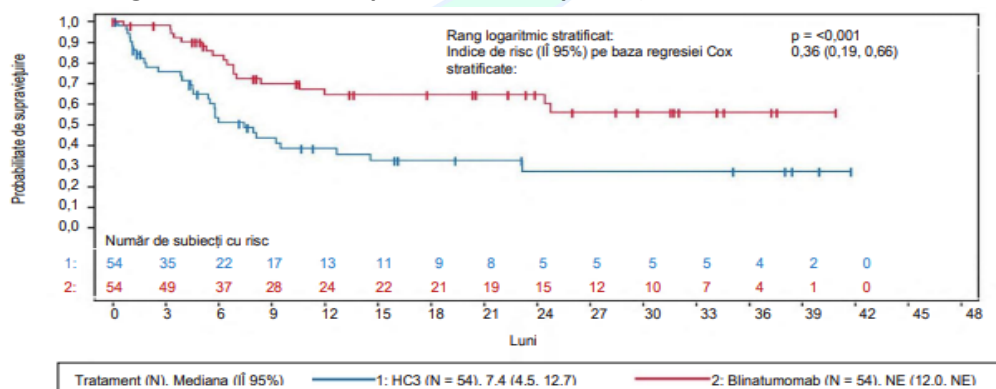
Caracteristică	BLINCYTO (N = 54)	Chimioterapie SOC (N = 54)
Vârsta, n (%)		
< 1 an	0 (0,0)	0 (0,0)
1 până la 9 ani	39 (72,2)	38 (70,4)
$\geq$ 10 până la 18 ani	15 (27,8)	16 (29,6)
De sex masculin, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasa, n (%)		
Indian american sau nativ din Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatică	1 (1,9)	3 (5,6)
Neagră (sau afro-americană)	0 (0,0)	3 (5,6)
Nativ din Hawaii sau din alte insule din Pacific	0 (0,0)	0 (0,0)
Alta	3 (5,6)	5 (9,3)
Albă	50 (92,6)	43 (79,6)
<b>Prezența și tipul oricărei anomalii genetice, n (%)</b>		
Nu	34 (63,0)	29 (53,7)
Da	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)

Hipodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)
Rearanjare t(v;11q23)/MLL	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Alta	9 (16,7)	10 (18,5)
<b>Boală extramedulară la recidivă, n (%)</b>		
Nu	44 (81,5)	40 (74,1)
Da	10 (18,5)	14 (25,9)
<b>Citomorfolgie, n (%)</b>		
Blaști < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blaști ≥ 5% și < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blaști ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Neevaluabil	0 (0,0)	1 (1,9)
<b>Valoarea PCR MRD, n (%)</b>		
≥ 10 <sup>-4</sup>	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 <sup>-4</sup>	20 (37,0)	22 (40,7)
<b>Timpul de la primul diagnostic la recidivă (luna), n (%)</b>		
< 18 luni	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 luni și ≤ 30 luni	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 luni	3 (5,6)	4 (7,4)

N = număr de pacienți din setul de analiză; n = număr de pacienți cu date observate; MRD = boală reziduală minimă; PCR = reacție de polimerizare în lanț.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE). Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE pentru pacienții tratați cu blinatumomab în comparație cu chimioterapia standard de consolidare. Efectele tratamentului în subgrupuri (de exemplu, încărcare tumorală/statusul MRD, timpul de la primul diagnostic la recidivă) au fost în general în concordanță cu rezultatele la nivelul populației generale.

**Figura nr. 1. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără evenimente**



ÎI = interval de încredere, HC3 = a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut, N = număr de pacienți din setul de analiză. NE = neevaluabil.

**Tabel nr. 3. Rezultatele de eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B la prima recidivă, cu risc crescut**

	<b>BLINCYTO</b> (N = 54)	<b>Chimioterapie SOC</b> (N = 54)
Supraviețuire fără evenimente <sup>a</sup>		
Evenimente (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, luni [ÎI 95%]	NE <sup>b</sup> [12,0, NE <sup>b</sup> ]	7,4 [4,5, 12,7]
Indice de risc [ÎI 95%] <sup>c</sup>	0,36 [0,19, 0,66]	



Valoare p <sup>d</sup>	< 0,001	
Supraviețuire totală		
Număr de decese (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Estimare la 36 luni (%) [Î 95%]	81,1 [65,5, 90,2]	55,8 [36,9, 71,0]
Indice de risc [Î 95%] <sup>c,d</sup>	0,43 [0,18, 1,01]	
Valoare p <sup>e,f</sup>	0,047	
Răspuns MRD <sup>g</sup>		
Număr de răspunsuri MRD, n1/n2 <sup>h</sup> (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[Î 95%]	[77,8 96,6]	[39,2 68,6]
Valoare p <sup>f,i</sup>	< 0,001	

Notă: Rezultatele de eficacitate din analiza primară (data limită de colectare a datelor la 17 iulie 2019). a Timpul de SFE a fost calculat de la momentul randomizării până la data recidivei sau a unei poveri tumorale  $\geq 5\%$  și  $< 25\%$  blaști după obținerea remisiunii complete (RC), neobținerea RC la sfârșitul tratamentului, malignitate secundară sau deces din orice cauză, în funcție de care dintre aceste momente survine primul. b NE = nu poate fi estimat c Pe baza modelului Cox stratificat. d Indicii de risc actualizați pentru ST (data limită de colectare a datelor la 14 septembrie 2020) au fost de 0,33 (Î 95%: 0,15 până la 0,72). e Valoarea p a fost derivată utilizând un test de rang logaritm stratificat. f Criteriul final nu a fost testat în mod formal. Valoarea p nu a fost ajustată pentru multiplicitate. g Răspunsul MRD a fost definit ca MRD detectabilă prin tehnica PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ . h n1: numărul de pacienți la care se obține un răspuns MRD după o valoare a MRD inițială  $\geq 10^{-4}$  sau  $< 10^{-4}$ ; n2: număr de pacienți evaluați. i Valoarea p a fost derivată utilizând testul Cochran Mantel Haenszel.

Durata mediană a monitorizării globale pentru SFE a fost de 51,9 luni (Î 95%: 47,2, 62,1).

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie standard de consolidare (HC3), estimatul Kaplan-Meier la 5 ani al SFE a fost de 27,6% (Î 95%: 16,2, 40,3) în comparație cu 57,8% (Î 95%: 42,5, 70,4) la pacienții cărora li s-a administrat blinatumomab, iar indicele de risc (Î 95%) a fost de 0,35 (0,20, 0,61).

Timpul median al monitorizării pentru SG a fost de 55,2 luni pentru populația totală și a fost similar între brațele de tratament.

Estimatul Kaplan-Meier al SG la 5 ani a fost de 41,4% (Î 95%: între 26,3 și 55,9) la brațul de tratament cu chimioterapie (HC3) și de 78,4% (Î 95%: între 64,2 și 87,4) la brațul de tratament cu blinatumomab, iar riscul relativ (Î 95%) a fost de 0,33 (0,16, 0,66).

Timpul median până la transplant a fost de 1,7 luni (interval: între 1 lună și 4 luni) în brațul de tratament cu HC3 și de 1,9 luni (interval: între 1 lună și 3 luni) în brațul de tratament cu blinatumomab.

S-a raportat o incidență mai mare a numărului de cazuri de TCSH alogen după evaluarea inițială în brațul de tratament cu blinatumomab în comparație cu brațul HC3; 82,5% (47 din 57) din subiecții din brațul de tratament cu HC3 și 94,4% (51 din 54) din subiecții din brațul de tratament cu blinatumomab.

În brațul de tratament cu HC3, 39 din 57 de subiecți (68,4%) au primit un transplant în timpul unei remisiuni complete, în vreme ce 51 din 54 de subiecți (94,4%) din brațul de tratament cu blinatumomab au primit un transplant în timpul unei remisiuni complete.

La 100 de zile post-transplant, rata mortalității a ajuns la 3,9% (Î 95%: între 1,0 și 14,8) în brațul de tratament cu blinatumomab și la 5,1% (Î 95%: între 1,3 și 19,0) în brațul de tratament cu chimioterapie (HC3).

Timpul median Kaplan-Meier până la deces a fost de 1558 zile în brațul de tratament cu HC3 (Î 95%: 431,0 zile, NE) și nu a fost atins în brațul de tratament cu blinatumomab (Î 95%: NE, NE).

Profilul de siguranță al blinatumomab în studiul 20120215 este în concordanță cu cel al grupului studiat de copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară.

Conform informațiilor furnizate în EPAR Blincyto, **profilul de eficacitate la populația cu LLA infantilă a fost extrapolat de la populația pediatrică cu vârsta peste 1 an, pe baza datelor din studiile de modelare farmacocinetică. Aceste date sugerează că expunerea asociată cu o doză de 15 micrograme/m<sup>2</sup>/zi la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 1 an este similară cu cea observată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și sub 18 ani și la adulții cu LLA.**



Însă, validitatea acestei extrapolări este limitată, conform opiniei experților francezi redată în raportul de evaluare a tehnologiei Blincyto publicat pe site-ul HAS (CT 21291), datorită diferențelor moleculare (anomalii genetice) și clinice din profilul LLA cu celule B la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 1 an, comparativ cu copiii cu vârsta peste 1 an. Aspectele care caracterizează LLA infantilă sunt:

- prevalența crescută a rearanjamentelor KMT2A, precum și a altor factori de prognostic nefavorabili, precum leucocitoza inițială ridicată, organomegalia, trombocitopenia și afectarea SNC la momentul diagnosticului;
- cea mai frecventă afectare genetică în LLA infantilă fiind prezența rearanjamentelor KMT2A, reprezentând peste 70% din cazurile noi de LLA la pacienții cu vârsta sub 1 an, 5-6% din cazurile pediatrice cu vârsta peste 1 an și 15% din cazurile la adulți. Aceste rearanjamente se asociază cu o incidență ridicată a afectării SNC, o evoluție agresivă cu recidive precoce și un prognostic rezervat;
- încadrarea în grupul de risc crescut din cauza unui răspuns slab la tratament și a complicațiilor legate de tratament, inclusiv un risc important de infecții;
- administrarea frecventă a chimioterapiei intensive pentru pacienții cu vârsta sub 1 an care nu este utilizată în general în alte protocoale pentru LLA.

### 3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Blinatumomabum și DC Blincyto 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 8 state membre ale Uniunii Europene (Austria, Croația, Finlanda, Germania, Lituania, Olanda, Spania, Suedia) și Marea Britanie.

## 4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI **Blinatumomabum** având indicația aprobată centralizat: „**BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare**” întreține criteriile de adăugare a unui nou segment populațional în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate. **Segmentul de pacienți care se va adăuga la indicația rambursată în prezent este reprezentat de pacienți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare.**

## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru indicația: „*monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare*”.



**Referințe bibliografice:**

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024 cu modificările și completările ulterioare
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Blincyto
6. EPAR Blincyto
7. Raport HAS Blincyto [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21291\\_BLINCYTO\\_PIC\\_EI\\_pediatrique\\_LAL\\_AvisDef\\_CT21291.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21291_BLINCYTO_PIC_EI_pediatrique_LAL_AvisDef_CT21291.pdf)
8. Marika Kulczycka et al, Infant Acute Lymphoblastic Leukemia—New Therapeutic Opportunities Ibrahimova, A., Pommert, L. & Breese, E.H. Acute Leukemia in Infants. Curr Oncol Rep 23, 27 (2021).
9. <https://srh.org.ro/wp-content/uploads/2016/08/Caiet-de-Rezulate-Conferinta-Nationala-de-Hematologie-20141.pdf>
10. Fatih M. Uckun, M.D., Ph.D, Clinical Significance of Philadelphia ChromosomePositive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia inthe Context of Contemporary Intensive TherapiesA Report from the Children’s Cancer Group, 1998 American Cancer Society
11. Michael Dördelmann et al, Prednisone Response Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia, Blood (1999) 94 (4): 1209–1217
12. Brown P. et al. How I treat infant leukemia, Blood 2019

**Director General DGIF**

**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**

**Șef Serviciu SETS**

**Farm. Sp. Octavian MATEI**

