

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BLINATUMOMABUM

INDICAȚIE: monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată

Data depunerii dosarului

23.05.2025

Numărul dosarului

34888

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou

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: L01XC19

1.4 Data eliberării APP: 23 Noiembrie 2015

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

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

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 656/14.07.2025:

Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 1 flac. cu pulb. pt. conc. pt. sol. perf. x 38,5 micrograme + 1 flac. cu soluție stabilizată x 10 ml
Concentrație	38,5 micrograme
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	11.304,93
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	11.304,93

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

BLINCYTO este indicat ca monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul patologiei neoplazice hematologice. Pacienților cărora li se administrează BLINCYTO trebuie să li se ofere Broșura educativă pentru pacienți și persoanele care îi îngrijesc și Cardul pacientului.

Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, se recomandă internarea pentru inițierea tratamentului, cel puțin pentru primele 9 zile ale primului ciclu și primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.

Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă, cu cromozom Philadelphia negativ, se recomandă internarea cel puțin pentru primele 3 zile ale primului ciclu și primele 2 zile ale ciclurilor următoare.

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.

La pacienții cu patologie la nivelul sistemului nervos central (SNC) relevantă clinic, în antecedente sau actuală, se recomandă spitalizarea cel puțin pentru primele 14 zile ale primului ciclu. În al doilea ciclu, se recomandă spitalizarea pentru cel puțin 2 zile și evaluarea clinică trebuie să se bazeze pe toleranța la BLINCYTO din timpul primului ciclu de tratament. Se recomandă prudență deoarece s-au observat cazuri de apariție tardivă a primelor evenimente neurologice.

Pentru inițierea tuturor ciclurilor ulterioare de tratament și pentru reinițieri (de exemplu dacă tratamentul este întrerupt timp de 4 sau mai multe ore), se recomandă supravegherea de către un cadru medical sau spitalizarea.

Doze

LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare

BLINCYTO 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 BLINCYTO.

Vezi tabelul 1 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).

Tabelul 1: Dozele de BLINCYTO 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 de sau egală cu 45 kg (<i>doză fixă</i>)	28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (<i>doză bazată pe SC</i>)	15 mcg/m ² /zi (a nu se depăși 28 mcg/zi)	Interval de 14 zile fără tratament

Ajustarea dozelor

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, cu excepția unor recomandări diferite prezentate în tabelul 2 de mai jos.

Tabel 2: Ajustarea dozelor de BLINCYTO

Toxicitate	Grad*	Recomandare pentru pacienții care au greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg	Recomandare pentru pacienții care au greutatea corporală mai mică de 45 kg
Sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală	Grad 3	Întrerupeți administrarea de BLINCYTO până la remiterea efectelor toxice, apoi reîncepeți administrarea în doză de 9 mcg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile.	Întrerupeți administrarea de BLINCYTO până la remiterea efectelor toxice, apoi reîncepeți administrarea în doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile.
	Grad 4	Întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO	Întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO
Toxicitate neurologică	Convulsii	Întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO dacă episodul convulsiv se repetă.	Întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO dacă episodul convulsiv se repetă.
	Grad 3	Întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) și timp de cel puțin 3 zile, apoi reîncepeți tratamentul cu BLINCYTO în doză de 9 mcg/zi. Creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reinițiere, administrați preliminar dexametazonă 24 mg. Diminuați apoi progresiv doza de dexametazonă în decursul a 4 zile. Dacă toxicitatea reapare la doza de 9 mcg/zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO.	Întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) și timp de cel puțin 3 zile, apoi reîncepeți tratamentul cu BLINCYTO în doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile. Dacă toxicitatea reapare la doza de 5 mcg/m ² /zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO.
	Grad 4	Întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO	Întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă reacția este relevantă clinic, întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 9 mcg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile.	Dacă reacția este relevantă clinic, întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile.
	Grad 4	Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.	Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.

Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 9 mcg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile.	Întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile.
	Grad 4	Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.	Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.

* - Conform Criteriilor de terminologie obișnuită pentru evenimente adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute – NCI), versiunea 4.0. Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.

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. Datele disponibile în prezent privind copiii sunt descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Mod de administrare

BLINCYTO este destinat administrării intravenoase.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și prepararea medicamentului înainte de administrare vezi *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

Administrați BLINCYTO sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă, pe o perioadă de până la 96 de ore, utilizându-se o pompă de perfuzie. Pompa trebuie să fie programabilă, dotată cu sistem de blocare, neelastomerică și să aibă o alarmă.

Volumul inițial (270 ml) este mai mare decât volumul administrat pacientului (240 ml) pentru a suplini pornirea tubului de perfuzie intravenoasă și pentru a asigura primirea de către pacient a dozei complete de BLINCYTO.

Administrați soluția perfuzabilă finală de BLINCYTO preparată conform instrucțiunilor de pe eticheta farmaciei de pe punga preparată la unul dintre următoarele debite constante ale perfuziei:

- Viteza de perfuzare de 10 ml/h cu durata a 24 de ore;
- Viteza de perfuzare de 5 ml/h cu durata a 48 de ore;
- Viteza de perfuzare de 3,3 ml/h cu durata a 72 de ore;
- Viteza de perfuzare de 2,5 ml/h cu durata a 96 de ore.

Administrați soluția perfuzabilă finală de BLINCYTO preparată folosind un tub de perfuzie intravenoasă care conține un filtru încorporat steril, apirogen, cu dimensiunea porilor de 0,2 micrometri și capacitate redusă de legare a proteinelor.

Notă importantă: Nu spălați linia de perfuzie BLINCYTO, în special atunci când se schimbă pungile de perfuzie. Spălarea în timpul schimbării pungilor sau la terminarea perfuziei poate avea drept rezultat dozarea excesivă și complicațiile aferente. În timpul administrării printr-un cateter venos cu linii multiple, BLINCYTO trebuie administrat printr-o linie dedicată.

Alegerea duratei perfuziei se face de către medicul curant în funcție de frecvența schimbării pungilor cu soluție perfuzabilă și de greutatea pacientului. Doza terapeutică de BLINCYTO selectată pentru administrare nu se modifică.

Schimbarea pungii de perfuzie

Punga de perfuzie trebuie schimbată cel puțin la intervale de 96 de ore de către un cadru medical, pentru menținerea sterilității.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Agenți antineoplazici, alți anticorpi monoclonali și agenți conjugați anticorp-medicament.

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.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Amgen România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă (DCI BLINATUMOMABUM), pentru indicația terapeutică: „BLINCYTO este indicat ca

monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, respectiv adăugarea unui segment populațional nou.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, actualizată, medicamentul cu **DCI BLINATUMOMABUM** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, la poziția **114**, având adnotarea specifică „**1”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului pacienților cu leucemie acută limfoblastică (LAL), cu **DCI BLINATUMOMABUM** aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

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

I. INDICAȚII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

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.
- Pacienți 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 recidivantă, 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 sa nu aibă opțiuni alternative de tratament
- Pacienți 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%

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

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 $> 100.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)
 - 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 $> 50.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 500/\text{mmc}$)
 - 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 ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)	15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)		15 mcg/m ² /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^{-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
 - 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 ² /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/m² 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/m² 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 LAL la nivelul sistemului nervos central

• Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masă tumorală mare (blasti leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau $> 15.000/\text{mmc}$ 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 ≥ 45 kg	Recomandare pentru pacienți cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	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 reapare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează 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 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 reapare. 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 ² /zi; se escaladează 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 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. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi. Se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.

	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.
	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/m²/zi sau 15 mcg/m²/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

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

• Siguranța și eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.

• **Evenimente neurologice**

- au fost observate după inițierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiință, 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

- Măsuri 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 hemato-oncologie 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.

Leucemie limfoblastică acută - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Leucemia limfocitară acută (LLA) este o afecțiune malignă a limfoblastelor de tip B sau T, caracterizată prin proliferarea necontrolată a limfocitelor anormale și imature și a precursorilor acestora. Această proliferare duce, în cele din urmă, la înlocuirea elementelor măduvei osoase și a altor organe limfoide, rezultând un tablou clinic tipic pentru leucemia limfocitară acută. Proliferarea acestor celule limfoide imature/anormale în măduva osoasă predomină ulterior asupra producției elementelor normale ale măduvei osoase, ceea ce duce, în cele din urmă, la scăderea numărului de globule roșii, globule albe și trombocite.

Pacienții cu leucemie limfocitară acută se prezintă de obicei cu simptome legate de anemie, trombocitopenie și neutropenie, ca urmare a înlocuirii măduvei osoase cu celulele tumorale. Simptomele pot include oboseală, apariția ușoară sau spontană a vânătăilor/sângerărilor și infecții. Simptomele de tip B, precum febra, transpirațiile nocturne și scăderea în greutate neintenționată, sunt frecvent întâlnite, dar pot fi ușoare. Hepatomegalia, splenomegalia și adenopatiile pot fi prezente la până la jumătate dintre adulți la momentul diagnosticului. Afectarea sistemului nervos central (SNC) este frecventă și poate fi însoțită de neuropatii craniene sau simptome – predominant meningeale – asociate cu presiunea intracraniană crescută.

Etiologia leucemiei limfocitare acute este necunoscută. Totuși, anumiți factori de mediu au fost implicați în apariția acestei boli, cum ar fi expunerea la benzen, radiațiile ionizante sau expunerea anterioară la chimioterapie ori radioterapie. Studiile genomice au identificat că variante somatice polimorfe ale genelor ARD5B, IKZF1 (care codifică proteina Ikaros) și CDKN2A sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a LLA (cu un raport al șanselor între 1,3 și 1,9). Alte mutații rare, de tip germinal, în gene precum PAX5, ETV6 și în special p53 pot de asemenea predispuce semnificativ la dezvoltarea leucemiei.

Leucemia limfocitară acută nu este considerată o boală ereditară, iar până în prezent nu au fost dezvoltate programe de screening pentru depistarea ei în copilărie.

Incidența maximă apare între 2 și 5 ani. Leucemia limfocitară acută (LLA) poate fi fie asimptomatică, fie debuta acut, cu hemoragii care pun viața în pericol, infecții sau episoade de detresă respiratorie. Deși LLA afectează în

principal măduva osoasă și sângele periferic, orice organ sau țesut poate fi infiltrat de celulele anormale. Cele mai frecvente semne sunt adenopatiile, hepatosplenomegalia, febra, semnele de hemoragie și durerea osoasă.

Creșterea ratei de supraviețuire la copiii sub 15 ani a fost remarcabilă, trecând de la mai puțin de 10% la începutul anilor '60 la aproximativ 75% la sfârșitul anilor '90. Din păcate, însă, rezultatele rămân în continuare slabe în țările cu resurse limitate, care găzduiesc aproximativ 80% din populația pediatrică la nivel mondial.

Epidemiologie

În fiecare an, aproximativ 6.300 de cazuri noi de leucemie limfocitară acută (LLA) sunt diagnosticate în Uniunea Europeană, iar aproximativ 6.540 de cazuri noi sunt diagnosticate în Statele Unite.

Dintre aceste cazuri noi, aproximativ 40% apar la adulți. Leucemia limfocitară acută este cea mai frecventă formă de cancer diagnosticată la copii, cu o incidență de aproximativ 4 cazuri la 100.000 de copii pe an.

LLA cu precursori ai celulelor B (B-cell precursor ALL) este cel mai frecvent subtip de LLA, reprezentând aproximativ 85% din totalul cazurilor la copii și aproximativ 75% la adulți.

Management și tratament

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) durează, de obicei, aproximativ 2 ani. Acesta este adesea intens, în special în primele luni de terapie, motiv pentru care este foarte important ca tratamentul să fie efectuat într-un centru cu experiență în gestionarea acestei boli.

Protocoalele de chimioterapie adoptate de grupurile internaționale de cooperare urmăresc patru obiective principale: inducția cu scopul obținerii remisiunii complete, terapia preventivă pentru a evita afectarea sistemului nervos central, consolidarea/reinducția și terapia de întreținere.

Deși tratamentul recidivei rămâne în mare parte controversat, blocurile de chimioterapie în doză mare și transplantul de celule stem sunt abordări din ce în ce mai frecvent adoptate în majoritatea cazurilor.

În 2006, clofarabina a obținut autorizație de punere pe piață în UE ca medicament orfan pentru tratamentul de linia a doua la pacienții pediatrici cu LLA. Un nou inhibitor de tirozin-kinază, **dasatinib**, s-a dovedit a fi o opțiune de tratament sigură și eficientă pentru adulții cu leucemie limfocitară acută pozitivă pentru cromozomul Philadelphia și cu rezistență sau intoleranță la imatinib. Studii clinice cu acest inhibitor sunt în desfășurare și în populația pediatrică.

Având în vedere necesitatea de a stratifica pacienții în funcție de risc și de a oferi terapii adaptate riscului, tratamentul necesită un nivel ridicat de organizare, expertiză și cunoștințe.

În ciuda îmbunătățirilor în îngrijirea suportivă, decesul cauzat de toxicitatea tratamentului rămâne o problemă semnificativă. Este important să se acorde atenție sindromului de liză tumorală, care apare atunci când chimioterapia determină lizarea celulelor canceroase, eliberând în sânge anumite elemente intracelulare precum potasiu, calciu, acid uric și fosfor. Aceste substanțe, în cantități mari, pot provoca toxicitate și pot conduce frecvent la insuficiență renală.

2. 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 redactate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 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.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Leucemia limfocitară acută (LLA) este un tip de cancer al sângelui și al măduvei osoase — țesutul spongios din interiorul oaselor unde se formează celulele sanguine.

Cuvântul „acută” din denumirea leucemiei limfocitare acute reflectă faptul că boala progresează rapid și generează celule sanguine imature, în locul celor mature. Termenul „limfocitară” se referă la limfocite, un tip de

globule albe pe care LLA le afectează. Leucemia limfocitară acută este cunoscută și sub denumirea de leucemie limfoblastică acută.

Leucemia limfocitară acută este cel mai frecvent tip de cancer la copii, iar tratamentele oferă o șansă mare de vindecare. Boala poate apărea și la adulți, însă șansa de vindecare este mult mai redusă.

Incidența estimată a leucemiei limfoblastice acute (LLA) și a limfomului limfoblastic în Europa este de 1,28 cazuri la 100.000 de persoane anual, cu variații semnificative în funcție de vârstă (0,53 la grupa 45–54 ani, aproximativ 1,0 la 55–74 ani și 1,45 la 75–99 ani), iar incidența leucemiei/limfomului Burkitt se situează între 0,17 și 0,33 în aceleași grupe de vârstă. Aceste cifre clasifică LLA ca boală rară la adulți, ceea ce face ca evaluarea și îngrijirea în centre specializate să fie deosebit de importante.

Factorii de risc predispozanți pentru LLA la adulți nu sunt cunoscuți, spre deosebire de LLA la copii. Progresele terapeutice sunt incontestabile, după cum reiese din datele colectate în registre de mari dimensiuni. În Europa, rata de supraviețuire globală la 5 ani (OS) a crescut de la 29,8% în perioada 1997–1999 la 41,1% în 2006–2008 ($P < 0,0001$), însă aceasta rămâne puternic influențată de vârstă. Comparativ cu grupul de referință (15–54 ani: OS >50%), supraviețuirea a fost sub 30% în grupa de vârstă 55–64 ani (raport de risc 2,05) și sub 20% în grupa ≥ 65 ani (rapoarte de risc 2,71 și 3,75).

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute de tip B CD19+ fără cromozom Philadelphia (Ph-) include, în general, 3 faze principale, precum și profilaxie și tratament pentru afectarea sistemului nervos central (SNC):

- **Inducție:** Scopul terapiei de inducție este reducerea masei tumorale. Regimurile de inducție se bazează, de obicei, pe corticosteroizi, vincristină și antracicline, cu sau fără L-asparaginază și/sau ciclofosamidă, 6-mercaptopurină, rituximab și citarabină (cytosine arabinoside).
- **Consolidare:** Scopul fazei de consolidare post-inducție este eliminarea celulelor leucemice reziduale care pot persista după inducție, permițând eradicarea completă a bolii. Compoziția schemei de tratament și durata terapiei de consolidare variază între studii și în funcție de caracteristicile populației de pacienți.
- **Transplant alogenic de celule stem hematopoietice (HSCT):** Pacienții cu prognostic nefavorabil și rate ridicate de recădere după chimioterapie intensivă convențională au indicație pentru transplant alogenic.
- **Întreținere:** Pacienții care nu sunt eligibili pentru transplantul alogenic urmează, de obicei, o terapie de întreținere timp de cel puțin 2 ani după consolidare. Regimurile de întreținere pot varia, însă metotrexatul și 6-mercaptopurina sunt utilizate frecvent.
- **Profilaxia și tratamentul SNC:** Profilaxia SNC este administrată pe parcursul întregii terapii pentru LLA, începând din faza de inducție și continuând până în faza de întreținere.

Opțiunile actuale de tratament se bazează pe regimuri agresive de chimioterapie, care includ agenți cu citotoxicitate ridicată și tolerabilitate redusă.

Extinderea indicației pentru a include utilizarea în cadrul *terapiei de consolidare la pacienții cu leucemie limfoblastică acută (LLA)* cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, fără cromozom Philadelphia, pentru medicamentul cu DC BLINCYTO (DCI BLINATUMOMABUM), este susținută de date de eficacitate provenite din studiile **E1910**, **20120215** și **AALL1331**, date de siguranță din studiile **E1910**, **20120215**, **AALL1331**, **MT103-202** și **MT103-203**, precum și date farmacocinetice din studiile **20120215**, **AALL1331**, **MT103-202**, **MT103-203** și **20190360**.

În studiul **E1910** (LLA de linie I, Ph- CD19+ B-ALL) la pacienții **cu boală minimă reziduală (MRD) negativă**, supraviețuirea globală mediană (**OS**) nu a fost atinsă la momentul datei de tăiere a datelor, cu un timp median de urmărire de **4,5 ani** în ambele brațe de tratament. Studiul **E1910** și-a atins obiectivul principal, demonstrând o **îmbunătățire semnificativă a OS**, cu o **reducere de 56% a riscului de deces** în brațul **SOC + blinatumomab**. Rezultate similare au fost observate și la pacienții **MRD pozitivi**. De asemenea, obiectivele secundare și exploratorii au favorizat **blinatumomab**.

De asemenea, pacienții pediatrici au fost excluși din indicația revendicată. Totuși, pentru copiii cu vârsta sub 1 an, modelarea farmacocinetică populațională / bazată pe fiziologie (**PopPK/PBPK**) a permis luarea în considerare a **extinderii indicației pediatrice deja aprobate** pentru a include și pacienții cu vârsta de **cel puțin o lună**.

Beneficiul utilizării **blinatumomab** ca parte a terapiei de consolidare la pacienții pediatrici cu **primă recădere cu risc înalt** de LLA cu precursor B a fost deja demonstrat în cadrul studiului **20120215**.

Pentru pacienții adulți aflați în **prima recădere**, nu au fost furnizate date în studiile pivot, iar revizuirea literaturii a oferit doar date exploratorii foarte limitate.

LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare

Eficacitatea BLINCYTO în tratamentul de fază de consolidare al LLA cu precursor de celulă B la pacienții adulți și copii și adolescenți a fost evaluată în studiul E1910 și în studiul 20120215.

În studiul E1910 (20129152), siguranța și eficacitatea BLINCYTO au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, controlat, la pacienți adulți cu LLA cu precursor de celulă B cu cromozom Philadelphia negativ, nou diagnosticată. Pacienții eligibili au primit chimioterapie de inducție. După inducție, pacienții cu remisie completă hematologică (RC) sau RC cu recuperare incompletă a celulelor din sângele periferic (RCi) au continuat studiul și au primit chimioterapie cu intensificare. După terapia de intensificare, 286 pacienți au fost randomizați sau li s-a atribuit tratament cu BLINCYTO alternativ cu chimioterapie de consolidare (n = 152) sau doar chimioterapie standard (SOC, standard of care) de consolidare (n = 134). Regimurile de chimioterapie utilizate în studiul E1910 s-au bazat pe protocolul UKALL12/ECOG2993. Pacienții din fiecare braț de tratament au primit terapie de întreținere cu o durată totală a tratamentului de 2,5 ani după începerea intensificării. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul

MRD (status MRD negativ definit ca $< 1 \times 10^{-4}$), vârstă (< 55 ani față de ≥ 55 ani), status CD20, utilizare de rituximab și intenția de a primi transplant alogen de celule stem (SCT).

Tratamentul de studiu din brațul de tratament cu BLINCYTO a constat în 4 cicluri de blinatumomab și 4 cicluri de chimioterapie în secvența următoare. Acesta a inclus 2 cicluri de BLINCYTO (fiecare ciclu a constat din BLINCYTO 28 mcg/zi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă timp de 28 zile, cu un interval de 14 zile fără tratament între cicluri), urmat de 3 cicluri de chimioterapie de consolidare, un al treilea ciclu de BLINCYTO urmat de un ciclu suplimentar de chimioterapie de consolidare și apoi un al patrulea ciclu de BLINCYTO. Într-o analiză posthoc la subiecții care nu au primit HSCT, s-a observat o SG numeric mai mare la pacienții care au primit 4 cicluri comparativ cu 1-2 cicluri de BLINCYTO în prima linie de consolidare. Pacienții au primit în medie 3,04 cicluri de BLINCYTO. Dacă un pacient urma să primească SCT alogen, s-a recomandat puternic ca pacienții randomizați la blinatumomab să primească ambele cicluri de terapie cu blinatumomab înainte de a trece la SCT alogen. Brațul de tratament SOC al studiului a constat din 4 cicluri de chimioterapie de consolidare. Pacienții din fiecare braț de tratament au primit același număr de cicluri și doze de chimioterapie de consolidare. Pacienții care au fost randomizați în brațul de tratament SOC pot trece direct la SCT alogen sau la chimioterapia de consolidare.

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost similare între brațele de tratament. Informațiile privind datele demografice și caracteristicile sunt furnizate în tabelul 3.

Tabelul 3: Date demografice și caracteristici (E1910)

Caracteristică	Brațul BLINCYTO (N = 152)		Brațul SOC ^a (N = 134)	
	MRD pozitiv (N = 40)	MRD negativ (N = 112)	MRD pozitiv (N = 22)	MRD negativ (N = 112)
Vârsta				
Valoare mediană, ani (min, max)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
De sex masculin, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Rasa, n (%)				
Indian american sau nativ din Alaska	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiatică	4 (2,6)		2 (1,5)	
Neagră (sau afro-americană)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanică (sau latino)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Nativ din Hawaii sau din alte insule din Pacific	1 (0,7)		0 (0,0)	
Albă	117 (77,0)		110 (82,1)	
A primit SCT alogen ^b , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Număr mediu de cicluri BLINCYTO la pacienții cărora li s-a administrat SCT alogen ^b , n (cicluri)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Număr mediu de cicluri BLINCYTO la pacienții cărora nu li s-a administrat SCT alogen ^b , n (cicluri)	21 (2,90)	89 (3,30)		

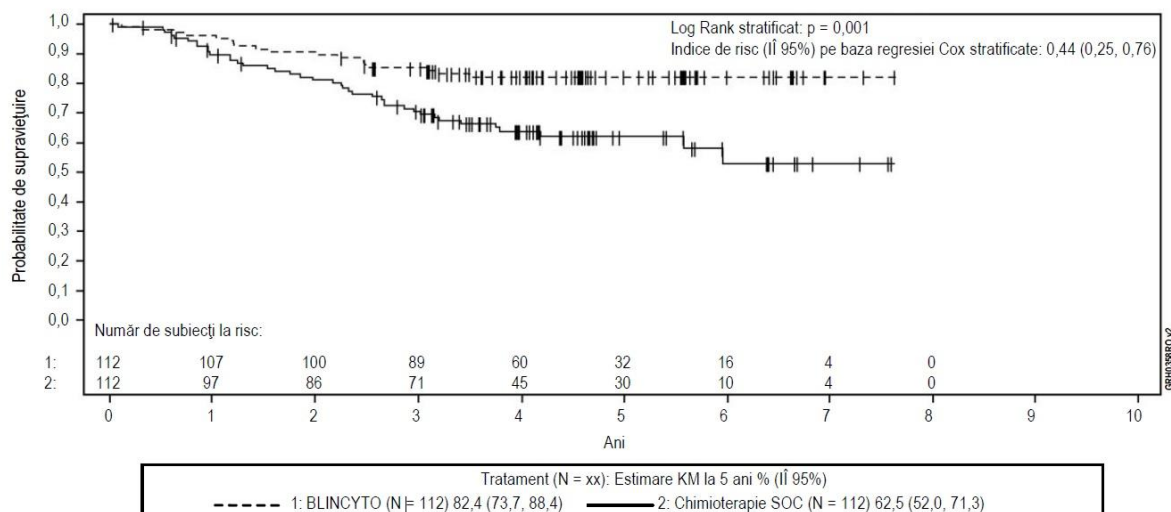
a - SOC = standard de îngrijire (standard of care).

b - SCT alogen = transplant alogen de celule stem.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea globală (SG) la pacienții cu status MRD negativ. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea fără recidivă (SFR) la pacienții care au avut status MRD negativ, SG și SFR la pacienții care au avut status MRD pozitiv.

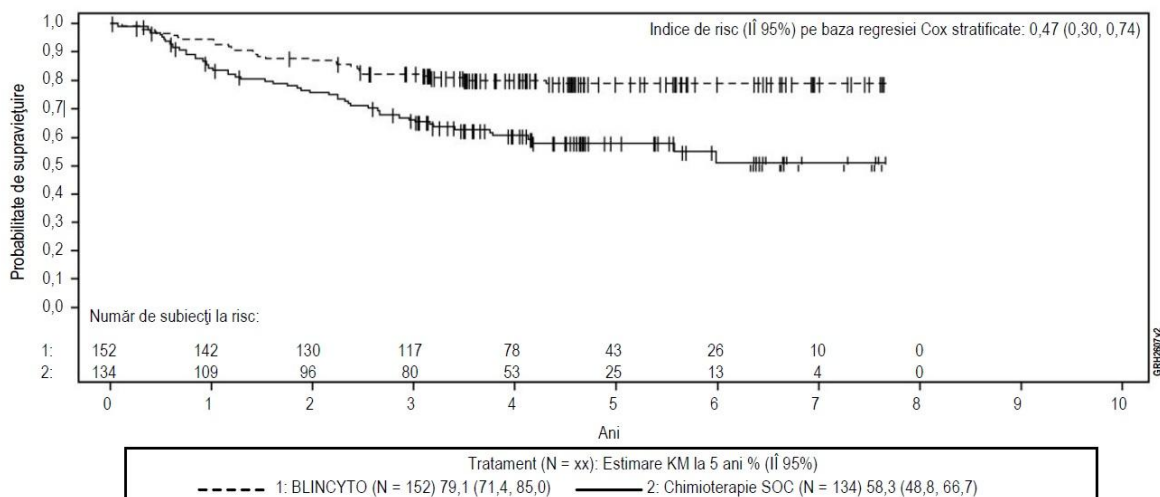
Studiul a demonstrat o îmbunătățire a SG și RFS. Rapoartele de risc stratificate și estimările Kaplan-Meier pentru SG și SFR la pacienții care au avut status MRD negativ, status MRD pozitiv și toți pacienții combinați, indiferent de statusul MRD, sunt furnizate în tabelul 4. Graficul Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu status MRD negativ este prezentat în figura 1. Graficul Kaplan-Meier pentru SG la toți pacienții combinați, indiferent de statusul MRD, este prezentat în figura 2.

Figura 1: Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală la pacienții cu status MRD negativ la randomizare (înainte de începerea consolidării) (E1910)



SOC = standard de îngrijire, KM = Kaplan-Meier, ÎI = interval de încredere, N = număr de pacienți din setul de analiză, cenzurare indicată de bara verticală.

Figura 2: Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală, combinând pacienți care au avut status MRD pozitiv și status MRD negativ la randomizare (înainte de începerea consolidării) (E1910)



SOC = standard de îngrijire, KM = Kaplan-Meier, ÎI = interval de încredere, N = număr de pacienți din setul de analiză, cenzurare indicată de bara verticală.

Tabelul 4: Supraviețuirea globală și supraviețuirea fără recidivă la pacienții cu MRD negativ și MRD pozitiv (E1910)

	Brațul BLINCYTO	Brațul SOC
MRD negativ		
Număr de pacienți	112	112
Durată de monitorizare medicală mediană (ani) ^{a, b}	4,5	4,5
Supraviețuire globală		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [Î 95%]	82,4 [73,7, 88,4]	62,5 [52,0, 71,3]
Indice de risc [Î 95%] ^c	0,44 [0,25, 0,76]	
Valoare p	0,003	
Supraviețuire fără recidivă		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [Î 95%]	77,0 [67,8, 83,8]	60,5 [50,1, 69,4]
Indice de risc [Î 95%] ^d	0,53 [0,32, 0,88]	
MRD pozitiv		
Număr de pacienți	40	22
Durată de monitorizare medicală mediană (ani) ^{e, b}	4,6	5,0
Supraviețuire globală		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [Î 95%]	70,1 [52,0, 82,5]	37,8 [17,8, 57,7]
Indice de risc [Î 95%] ^f	0,40 [0,14, 1,12]	
Supraviețuire fără recidivă		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [Î 95%]	71,8 [54,8, 83,3]	39,4 [19,3, 59,0]
Indice de risc [Î 95%] ^g	0,37 [0,13, 1,03]	
MRD negativ și MRD pozitiv combinat		
Număr de pacienți	152	134
Durată de monitorizare medicală mediană (ani) ^{a, b, e}	4,5	4,5
Supraviețuire globală		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [Î 95%]	79,1 [71,4, 85,0]	58,3 [48,8, 66,7]
Indice de risc [Î 95%] ^f	0,47 [0,30, 0,74]	
Supraviețuire fără recidivă		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [Î 95%]	75,6 [67,8, 81,8]	57,2 [47,9, 65,4]
Indice de risc [Î 95%] ^g	0,53 [0,35, 0,81]	

Setul complet de analiză include toți pacienții randomizați sau desemnați, care sunt evaluați în mod centralizat ca având status MRD negativ sau status MRD pozitiv după chimioterapia de inducție și intensificare. ÎI = interval de încredere. Supraviețuirea fără recidivă (SFR) este calculată din momentul randomizării sau înregistrării până la recidivă sau deces din orice cauză. Supraviețuirea globală (SG) este calculată din momentul randomizării sau al înregistrării până la deces din orice cauză.

Statusul MRD pozitiv este definit ca valoare MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$, iar statusul MRD negativ este definit ca valoare MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

a - Anii sunt calculați ca zile de la data randomizării până la data evenimentului/cenzurării, împărțit la 365,25.

b - Timpul până la data urmării măsurilor de cenzurare este calculat prin inversarea indicatorului de stare pentru cenzurare și evenimente.

c - Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de regresie Cox stratificat. Un raport de risc $< 1,0$ indică o rată medie de deces mai mică și o supraviețuire mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

d - Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de regresie Cox stratificat. Un raport de risc $< 1,0$ indică o rată medie de evenimente mai mică și o supraviețuire fără recidivă mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

e - Anii se calculează ca zile de la data randomizării sau înregistrării până la data evenimentului/cenzurării, împărțit la 365,25.

f - Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de risc proporțional Cox stratificat. Un raport de risc $< 1,0$ indică o rată medie de deces mai mică și o supraviețuire mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

g - Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de risc proporțional Cox stratificat. Un raport de risc $< 1,0$ indică o rată medie de evenimente mai mică și o supraviețuire fără recidivă mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate în studiile clinice la pacienți cu LLA cu precursor de celulă B (N = 1.045).

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu blinatumomab includ: infecții (22,6%), evenimente neurologice (12,2%), neutropenie/neutropenie febrilă (9,1%), sindromul de eliberare de citokine (2,7%) și sindromul de liză tumorală (0,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost: pirexie (70,8%), infecții – patogen nespecificat (41,4%), reacții corelate cu perfuzia (33,4%), cefalee (32,7%), greață (23,9%), anemie (23,3%), trombocitopenie (21,6%), edeme (21,4%), neutropenie (20,8%), neutropenie febrilă (20,4%), diaree (19,7%), vărsături (19,0%), erupție cutanată tranzitorie (18,0%), nivel crescut al enzimelor hepatice (17,2%), tuse (15,0%), tulburări infecțioase bacteriene (14,1%), tremor (14,1%), sindrom de eliberare de citokine (13,8%), leucopenie (13,8%), constipație (13,5%), valori scăzute ale imunoglobulinelor (13,4%), tulburări asociate infecțiilor virale (13,3%), hipotensiune arterială (13,0%), dureri lombare (12,5%), frisoane (11,7%), durere abdominală (10,6%), tahicardie (10,6%), insomnie (10,4%), durere la nivelul extremităților (10,1%) și tulburări infecțioase fungice (9,6%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate și sisteme și de frecvență. Categoriile de frecvență au fost stabilite pe baza ratei brute de incidență raportată pentru fiecare reacție adversă în studiile clinice la pacienți cu LLA cu precursor de celulă B (N = 1.045). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de organe și sisteme MedDRA	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1.000 și <1/100)
Infecții și infestări	Infecții bacteriene ^{a, b} Infecții virale ^{a, b} Infecții – patogen nespecificat ^{a, b}	Sepsis Pneumonie Infecții fungice ^{a, b}	
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie febrilă Anemie ¹ Neutropenie ² Trombocitopenie ³ Leucopenie ⁴	Leucocitoză ⁵ Limfopenie ⁶	Limfadenopatie Histiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindromul de eliberare de citokine ^a	Reacție de hipersensibilitate	Cascada citokinică
Tulburări metabolice și de nutriție		Sindrom de liză tumorală	
Tulburări psihice ^a	Insomnie	Stare de confuzie Dezorientare	
Tulburări ale sistemului nervos ^a	Cefalee Tremor	Encefalopatie Afazie Parestezie Convulsii	Tulburare de vorbire

		Tulburări cognitive Tulburări de memorie Amețeală Somnolență Hipoestezie Afectarea nervilor cranieni ^b Ataxie	
Tulburări cardiace	Tahicardie ⁷		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ⁸ Hipertensiune arterială ⁹	Congestia feței	Sindromul extravazării capilare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dipnee Tuse productivă Insuficiență respiratorie Wheezing	Dispnee de efort Insuficiență respiratorie acută
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree Vărsături Constipație Dureri abdominale		Pancreatită ^a
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie ^{a, 10}	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ¹¹		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri lombare Dureri la nivelul extremităților	Dureri osoase	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie ¹² Frisoane Edeme ¹³	Durere toracică ¹⁴ Durere	
Investigații diagnostice	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice ^{a, 15} Valori serice scăzute ale imunoglobulinelor ¹⁶	Creștere în greutate Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate de perfuzie ¹⁷		

a - Informații suplimentare sunt furnizate în capitolul "Descrierea reacțiilor adverse selectate".

b - Termeni stabiliți de grupul la nivel înalt MedDRA (MedDRA versiunea 23.0).

Termenii referitori la evenimente, care reprezintă același concept medical sau patologie, au fost grupați și raportați ca reacție adversă unică în tabelul de mai sus. Termenii reuniți prin reacția adversă relevantă sunt indicați mai jos:

1 - Anemia include anemie și valoare redusă a hemoglobinei.

2 - Neutropenia include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.

3 - Trombocitopenia include scăderea numărului de plachete și trombocitopenie.

4 - Leucopenia include leucopenie și scăderea numărului de celule albe sanguine.

5 - Leucocitoza include leucocitoză și creșterea numărului de celule albe sanguine.

6 - Limfopenia include scăderea numărului de limfocite și limfopenie.

7 - Tahicardia include tahicardie sinusală, tahicardie supraventriculară, tahicardie, tahicardie atrială și tahicardie ventriculară.

8 - Hipotensiunea arterială include scăderea tensiunii arteriale și hipotensiunea arterială.

9 - Hipertensiunea arterială include creșterea tensiunii arteriale și hipertensiunea arterială.

10 - Hiperbilirubinemia include creștere a valorii serice a bilirubinei și hiperbilirubinemie.

11 - Erupția cutanată tranzitorie include eritem, erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată la locul cateterului, erupție cutanată pustulară, erupție cutanată genitală, erupție cutanată papulară și erupție cutanată veziculară.

12 - Pirexia include creștere a temperaturii corporale și febră cu valori mari.

13 - Edeemele includ edem al măduvei osoase, edem periorbital, edem palpebral, edem ocular, edem la nivelul buzelor, edem facial, edem localizat, edem generalizat, edem, edem periferic, edem la locul perfuziei, rinichi edematos, edem scrotal, edem genital, edem pulmonar, edem laringian, angioedem, edem circumoral și limfedem.

14 - Durerea toracică include disconfort toracic, durere toracică, durere toracică musculoscheletică și durere toracică de etiologie non-cardiacă.

15 - Sintagma „valori serice crescute ale enzimelor hepatice” include creșterea valorilor alaninaminotransferazei, creșterea valorilor aspartataminotransferazei, creșterea valorilor gamaglutamiltransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale testelor funcției hepatice și valori serice crescute ale transaminazelor.

16 - Sintagma „valorile serice scăzute ale imunoglobulinelor” include scăderea valorilor imunoglobulinei G, scăderea valorilor imunoglobulinei A, scăderea valorilor imunoglobulinei M, scăderea valorilor globulinelor, hipogamaglobulinemie, hipoglobulinemie și scăderea valorilor imunoglobulinelor.

17 - Reacții legate de perfuzie este un termen complex care include termenul reacție legată de perfuzie, precum și următoarele evenimente care survin în primele 48 de ore de la administrarea perfuziei și evenimentele care au persistat ≤ 2 zile: pirexie, sindromul de eliberare de citokine, hipotensiune arterială, mialgie, insuficiență renală acută, hipertensiune arterială, erupție cutanată tranzitorie, tahipnee, umflarea feței, edeme faciale și erupție cutanată eritematoasă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente neurologice

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) și în cadrul studiului clinic de fază II cu un singur braț (N = 189) la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ tratați cu BLINCYTO, 66,0% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe reacții adverse neurologice (inclusiv tulburări psihice), care au implicat în special SNC. La 11,6 % și, respectiv, 12,1% dintre pacienți au fost observate reacții adverse neurologice grave și de grad ≥ 3 , dintre care cele mai frecvente reacții adverse grave au fost encefalopatia, tremorul, afazia și stările confuzionale. Majoritatea evenimentelor neurologice (80,5%) au fost reversibile clinic și s-au remis după întreruperea tratamentului cu BLINCYTO. Valoarea mediană a timpului până la apariția primului eveniment a fost reprezentată de primele 2 săptămâni de tratament. În cadrul unui studiu clinic de fază II, cu un singur braț, derulat anterior a fost raportat un caz de encefalopatie cu evoluție letală.

Au fost raportate evenimente neurologice la 62,2% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv (N = 45). Au fost raportate evenimente neurologice grave și de grad ≥ 3 la 13,3% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv.

Au fost raportate evenimente neurologice la 71,5% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă (N = 137), 22,6% dintre pacienți prezentând evenimente grave. Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 16,1% și 2,2% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă. Au fost raportate evenimente neurologice la 61,2% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 28,6% și 2,0% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

Infecții

La pacienții tratați cu BLINCYTO au fost raportate infecții fungice, bacteriene și virale letale (de grad ≥ 4) sau care au pus în pericol viața pacientului. În plus, în studiul clinic de fază II au fost observate reactivări ale infecțiilor virale (de exemplu, polyomavirusul (BK)) la adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu

cromozom Philadelphia negativ. La pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ, cu status de performanță ECOG 2 la momentul inițial s-a înregistrat o incidență mai mare a infecțiilor grave comparativ cu pacienții al căror status de performanță ECOG a fost < 2.

Au fost raportate infecții la 34,7% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 28,6% și 10,2% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) și în studiul clinic de fază II cu un singur braț (N = 189) la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ tratați cu BLINCYTO, 14,7% dintre pacienți au prezentat SEC. La o proporție de 2,4% dintre pacienți au fost raportate reacții adverse grave asociate SEC cu o durată mediană până la debut de 2 zile.

Sindromul eliberării de citokine a fost raportat la 8,9% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv (N = 45), 2,2% dintre pacienți prezentând evenimente grave. Nu au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 sau ≥ 4 .

Sindromul eliberării de citokine a fost raportat la 2,9% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă (N = 137). Au fost raportate evenimente de grad 3 și evenimente grave, fiecare dintre acestea fiind observate la 1,5% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă; nu au fost raportate evenimente de grad ≥ 4 .

Sindromul eliberării de citokine a fost raportat la 15,6% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 4,1% și 0,7% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

În cadrul studiului clinic de fază II, efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ, a fost înregistrat sindromul extravazării capilare la 1 pacient, iar în cadrul studiului clinic de fază II efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă, la 1 pacient. În cadrul studiului clinic de fază II, efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv, nu a fost înregistrat sindromul extravazării capilare. Sindromul extravazării capilare a fost raportat la 1 pacient (0,7%) cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147); evenimentul a fost de grad 3.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) și în studiul clinic de fază II cu un singur braț (N = 189), efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia

negativ tratați cu BLINCYTO, la 22,4% dintre pacienți au fost raportate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și semne/simptome asociate. O proporție de 1,5% și, respectiv, 13,6% dintre subiecți au prezentat reacții adverse grave și de grad ≥ 3 (precum creșterea valorilor plasmatice ale ALT, AST și ale bilirubinei). Valoarea mediană a timpului până la apariția primului eveniment advers a fost de 4 zile de la inițierea tratamentului cu BLINCYTO.

Au fost raportate evenimente de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 17,8% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv (N = 45), 2,2% dintre pacienți prezentând evenimente grave. Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 13,3% și 6,7% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv.

Au fost raportate evenimente de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 12,4% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă (N = 137). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 8,0% și 4,4% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă.

Au fost raportate evenimente de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 15,6% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 8,8% și 2,7% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

Reacțiile adverse hepatice au fost în general de durată scurtă și s-au remis rapid, adesea pe fondul continuării fără întrerupere a tratamentului cu BLINCYTO.

Pancreatită

Pancreatita, care pune viața în pericol sau letală, a fost raportată la pacienții tratați cu BLINCYTO în studiile clinice și după punerea pe piață. Timpul median până la apariție a fost de 7,5 zile.

Leucoencefalopatie, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie. Subiecții cu rezultate RMN/CT sugestive pentru leucoencefalopatie au prezentat reacții adverse grave precum stare confuzională, tremor, tulburări cognitive, encefalopatie și convulsii. Deși există posibilitatea de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), nu au fost raportate cazuri confirmate de LMP în studii clinice.

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienți adulți cu LLA tratați cu BLINCYTO, mai puțin de 2% au avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpi anti-blinatumomab. Majoritatea pacienților care au dezvoltat anticorpi anti-blinatumomab au prezentat activitate neutralizantă in vitro. Nu au fost detectați anticorpi anti-blinatumomab în studiile clinice la pacienții copii și adolescenți cu LLA recidivată sau refractară tratată cu blinatumomab. Formarea de anticorpi anti-blinatumomab poate afecta farmacocinetica BLINCYTO.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Amgen România SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu *DC BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă (DCI BLINATUMOMABUM)*, pentru indicația terapeutică: „*BLINCYTO este indicat ca monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată*”, este **rambursat în total în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Germania, Lituania și Marea Britanie.

3. CONCLUZII

- Leucemia limfocitară acută (LLA) este o afecțiune malignă a limfoblastelor de tip B sau T, caracterizată prin proliferarea necontrolată a limfocitelor anormale și imature și a precursorilor acestora. Această proliferare duce, în cele din urmă, la înlocuirea elementelor măduvei osoase și a altor organe limfoide, rezultând un tablou clinic tipic pentru leucemia limfocitară acută.
- Pacienții cu leucemie limfocitară acută se prezintă de obicei cu simptome legate de anemie, trombocitopenie și neutropenie, ca urmare a înlocuirii măduvei osoase cu celulele tumorale. Simptomele pot include oboseală, apariția ușoară sau spontană a vânătăilor/sângerărilor și infecții. Simptomele de tip B, precum febra, transpirațiile nocturne și scăderea în greutate neintenționată, sunt frecvent întâlnite, dar pot fi ușoare. Hepatomegalia, splenomegalia și adenopatiile pot fi prezente la până la jumătate dintre adulți la momentul diagnosticului.
- În fiecare an, aproximativ 6.300 de cazuri noi de leucemie limfocitară acută (LLA) sunt diagnosticate în Uniunea Europeană, iar aproximativ 6.540 de cazuri noi sunt diagnosticate în Statele Unite.
- Dintre aceste cazuri noi, aproximativ 40% apar la adulți. Leucemia limfocitară acută este cea mai frecventă formă de cancer diagnosticată la copii, cu o incidență de aproximativ 4 cazuri la 100.000 de copii pe an. LLA cu precursori ai celulelor B (B-cell precursor ALL) este cel mai frecvent subtip de LLA, reprezentând aproximativ 85% din totalul cazurilor la copii și aproximativ 75% la adulți.
- Creșterea ratei de supraviețuire la copiii sub 15 ani a fost remarcabilă, trecând de la mai puțin de 10% la începutul anilor '60 la aproximativ 75% la sfârșitul anilor '90. Din păcate, însă, rezultatele rămân în continuare slabe în țările cu resurse limitate, care găzduiesc aproximativ 80% din populația pediatrică la nivel mondial.
- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) durează, de obicei, aproximativ 2 ani. Acesta este adesea intens, în special în primele luni de terapie, motiv pentru care este foarte important ca tratamentul să fie efectuat într-un centru cu experiență în gestionarea acestei boli.

- Protocoalele de chimioterapie adoptate de grupurile internaționale de cooperare urmăresc patru obiective principale: inducția cu scopul obținerii remisiunii complete, terapia preventivă pentru a evita afectarea sistemului nervos central, consolidarea/reinducția și terapia de întreținere.
- BLINCYTO (blinatumomab) este o moleculă BiTE (angajator bispecific al celulelor T) care utilizează propriile celule T ale pacientului pentru a ținti și distruge celulele B pozitive pentru CD19, inclusiv celulele B maligne, și este indicat ca monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată.
- Eficacitatea BLINCYTO în tratamentul de fază de consolidare al LLA cu precursor de celulă B la pacienții adulți și copii și adolescenți a fost evaluată în studiul E1910 și în studiul 20120215.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă (DCI BLINATUMOMABUM)**, pentru indicația terapeutică: „BLINCYTO este indicat ca monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată”, întrunește criteriile de **adăugare** 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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI BLINATUMOMABUM** și cu **DC BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă**, cu includerea în protocolul terapeutic aferent **DCI BLINATUMOMABUM** (leucemie acută limfoblastică) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de *pacienți adulți cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată*, corespunzător indicației terapeutice „BLINCYTO este indicat ca monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienților adulți cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Blincyto (*Blincyto*, INN-*blinatumomab*)
2. EPAR Blincyto (*h-3731-VAR-II-56_en*)
3. Ghiduri ESMO (*Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*)
4. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
5. <https://rarediseases.org/mondo-disease/acute-lymphoblastic-leukemia/>
6. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/513>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
8. <https://www.nhs.uk/conditions/acute-lymphoblastic-leukaemia/>
9. <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>

Raport finalizat în data de: 28.07.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu