



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BLINATUMOMABUM

INDICAȚIE: *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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice*

Data depunerii dosarului	28.11.2025
Nr. dosarului	86033

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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice



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

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 nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	11512,36 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	11512,36 lei

- 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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.

Pacienților cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară, trebuie să li se administreze până la 2 cicluri de tratament. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă.

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

Pacienții care obțin remisiunea completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot utiliza încă maxim 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare cu Blincyto, pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc.

Doza zilnică recomandată este în funcție de greutatea corporală (vezi tabelul 1). Pacienții cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg primesc o doză fixă, iar la pacienții cu o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafața corporală a pacientului (SC).

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

Greutate corporală	Ciclul 1			Cicluri ulterioare	
	Zilele 1-7	Zilele 8-28	Zilele 29-42	Zilele 1-28	Zilele 29-42
Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	9 $\mu\text{g}/\text{zi}$ în perfuzie continuă	28 $\mu\text{g}/\text{zi}$ în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 $\mu\text{g}/\text{zi}$ în perfuzie continuă	interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 $\mu\text{g}/\text{zi}$)	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 $\mu\text{g}/\text{zi}$)		5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /zi în Perfuzie continuă (a nu se depăși 28 $\mu\text{g}/\text{zi}$)	

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.

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.

Recomandări privind premedicația și medicația suplimentară

La pacienții adulți, este recomandat să se administreze dexametazonă 20 mg pe cale intravenoasă cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu Blincyto.

La pacienții copii și adolescenți, este recomandat să se administreze dexametazonă 10 mg/m^2 (a nu se depășească 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării Blincyto (ciclul 1, ziua 1).

Se recomandă ca aceasta să fie urmată de dexametazonă 5 mg/m^2 administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării Blincyto (ciclul 1, ziua 1).

Se recomandă utilizarea de antipiretice (precum paracetamolul) pentru a reduce febra în timpul primelor 48 de ore ale fiecărui ciclu de tratament. Se recomandă utilizarea profilactică a chimioterapiei intrarahidiene înainte și în timpul tratamentului cu Blincyto pentru a se preveni recidiva LLA la nivelul sistemului nervos central.

Tratament preliminar la pacienții cu încărcătură tumorală mare

Pacienților cu blaști leucemici în proporție $\geq 50\%$ la nivelul măduvei osoase sau cu un număr de peste 15 000/microlitru în sângele periferic trebuie să li se administreze anterior tratament cu dexametazonă (fără a se depăși doza de 24 mg/zi).

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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice**” 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.
- 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 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): $\leq 5\%$ blaști 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): $\leq 5\%$ blaști 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 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 LLA la nivelul sistemului nervos central
 - **Tratamentul pre-faza** pentru pacienții cu masă tumorală mare (blaști leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau $> 15.000/mmc$ 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	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 ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /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 ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. 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.	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 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare.
		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

*) 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

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 ² /zi (a nu se depăși 28 mcg/m ² /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 \geq 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 uricazică) 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 hematologie 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 redate 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:

- „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.”
- „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 ne semnificativă 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, iar prevalența LLA este estimată la 2/10,000 de locuitori.



În România, conform informațiilor furnizate de companie, incidența LLA pediatrică 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 terapia 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.

▲ [Recomandările ghidului național de practică medicală în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea cancerelor la copii și adolescenți în România](#)

Referitor la tratamentul recidivei pacienților pediatrici diagnosticați cu LLA, ghidul național de practică medicală pentru tratamentul cancerelor la copii, ediția 2021, prezintă următoarele informații:

- protocolul denumit "*best available treatment*" ALL-Rez BFM 2002 este recomandat și aplicabil în România pentru tratamentul recidivei LLA la populația pediatrică;
- protocoalele utilizate în Europa sunt: IntReALL SR 2010 și IntReALL HR 2010;
- opțiuni terapeutice pentru leucemia acută limfoblastică cu precursor de linie B, recidivată/refractară sunt reprezentate de: blinatumomab, imunoterapia cu celule CAR-T (Kymriah®), Clofarabina;
- opțiune terapeutică pentru leucemia acută limfoblastică cu precursor de linie T, recidivată/refractară este reprezenta de: nelarabina
- terapii noi sunt testate în studii clinice pentru tratarea recidivelor LLA.

Referitor la recidivele pacienților pediatrici, ghidul național de practică medicală pentru tratamentul cancerelor la copii prezintă următoarele informații:

- aproximativ 15-20% dintre pacienți prezintă o recidivă a bolii;
- cu ajutorul chimioterapiei intensive urmată (la pacienții cu risc înalt) de HSCT allogen, 30-50% dintre pacienții recidivați pot fi vindecați;



- se va încerca obținerea unei noi remisiuni a bolii printr-o nouă terapie de inducție;
- pacienții cu factori de prognostic nefavorabili (recidivă medulară precoce/foarte precoce, LLA-T sau cei cu MRD + după inducție) vor necesita HSCT;
- în caz de recidivă SNC/ testiculară se va efectua o radioterapie a acestor afectări;
- definițiile recidivei LLA în funcție de momentul recidivei (conform protocol ALL-Rez BFM 2002):
 - recidivă tardivă: ≥ 6 luni după terminarea terapiei de primă linie
 - recidivă precoce: ≥ 18 luni după prima diagnosticare și < 6 luni după terminarea terapiei de primă linie
 - recidivă foarte precoce: < 18 luni după prima diagnosticare și < 6 luni după terminarea terapiei de primă linie.

Conform Ord. MS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare,

- terapia cu DCI Clofarabinum este rambursată pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA):
 - la copiii și adolescenții cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial
 - care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,
 - după primirea a cel puțin două regimuri anterioare
 - pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.
- terapia cu DCI Tisagenlecleucel este rambursată pentru tratamentul leucemiei acute limfoblastice cu celule B, refractara, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare, la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv. Pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc.
- terapia cu DCI Nelarabinum este rambursată pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute cu celule T (LLA-T) și a limfomului limfoblastic cu celule T (LL-T), având drept criterii de includere în tratament: pacienți care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

▲ **Recomandările ghidului NCCN 2026 pentru tratamentul LLA refractară sau recidivată la populația pediatrică**

Conform ghidului NCCN, versiunea 1 din anul 2026 pentru pacienții cu LLA pediatrică refractară sau recidivată, abordarea terapeutică este următoarea:

1) de preferat - înrolarea în studiu clinic

2) alternative de tratament: - regimul de tratament UKALL R3

- regimul de tratament COG AALL01P2
- regimul de tratament ALL-Rez BFM 90
- regimul de tratament COG AALL07P1
- regimul de tratament COG AALL1331
- blinatumomab
- revumenib
- tisagenlecleucel pentru forma refractară de boală sau peste 2 recăderi
- inotuzumab ozogamicin \pm mini-hiper CVD (ciclofosfamidă, vincristina, dexametazonă)
- regim care include clofarabină (clofarabină, ciclofosfamidă, etoposide)
- regim care include fludarabină (fludarabină, cytarabină, G-CSF \pm idarubicin)

- regim care include doza mare de cytarabină (cytarabină în doza mare + pegaspargase/calaspargase)
- regim care include venetoclax (venetoclax, vincristină, pegaspargase/calaspargase, prednison sau dexamethasonă)

▲ **Rezultatele studiilor clinice privind eficacitatea și siguranța terapiei cu Blinatumomab în tratamentul LLA recidivat sau refractar la populația pediatrică**

În studiul MT103-205, de fază I/II cu un singur braț de tratament au fost evaluate eficacitatea și siguranța terapiei cu blinatumomab la pacienți copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară, cu cromozom Philadelphia negativ. Acest studiu a fost inclus în Planul de Investigație Pediatrică agreat de compania Amgen cu Agenția Europeană a Medicamentului.

Studiul MT103-205 a fost un studiu deschis, multicentric, de creștere progresivă a dozelor și de evaluare a acestora la pacienți copii și adolescenți **cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată (recidivă secundară sau ulterioară la nivelul măduvei osoase și recidivă la nivelul măduvei osoase în orice moment după TCSH alogen sau refractară la alte tratamente și cu > 25% celule blastice la nivelul măduvei osoase).**

Studiul a fost structurat în două părți: - o parte de stabilire a dozei pentru identificarea schemei adecvate de dozaj

- o parte cu un singur braț de monitorizare a eficacității utilizării schemei considerate adecvate.

Dintre criteriile de includere în studiu au făcut parte următoarele:

- LLA cu precursori ai celulelor B confirmată prin citomorfologie și imunofenotipare cu peste 25% blaști de măduvă osoasă,
- vârstă < 18 ani la înscriere (pacienții înrolați înainte de identificarea dozei utilizate în timpul fazei II trebuiau să aibă cel puțin 2 ani),
- boală recidivantă sau refractară:
 - o a doua recidivă de măduvă osoasă sau recidivă ulterioară,
 - o recidivă de măduvă osoasă după transplantul alogen de celule stem hematopoietice
 - o refractară la alte tratamente:
 - pacienți aflați la prima recidivă: fără remisie completă după un ciclu complet de chimioterapie standard de salvare de cel puțin 4 săptămâni,
 - pacienții care nu au obținut prima remisie trebuiau să fi eșuat la un ciclu complet de terapie standard de inducție.
- statusul Karnofsky \geq 50% (pacienți cu vârsta de 16 ani sau peste) sau statusul Lansky \geq 50% (pacienți sub 16 ani),
- funcția renală și hepatică în limitele specificate de protocol.

Dintre criteriile de non-includere în studiu au făcut parte următoarele:

- boală grefă-contra-gazdă acută sau cronică extinsă activă,
- tratament cu imunosupresoare pentru prevenirea sau tratarea bolii grefp contra gazdă cu 2 săptămâni înainte de tratamentul cu blinatumomab,



- LLA activă care implică SNC sau testiculele (pacienții cu recidivă la nivelul SNC la momentul recidivei M3 nu au fost eligibili pentru Faza I a studiului, dar ar putea fi incluși în Faza II dacă au fost tratați cu succes înainte de înscriere),

- istoric sau boală SNC clinic semnificativă actuală,
- orice transplant de celule stem hematopoietice cu 3 luni înainte de tratamentul cu blinatumomab,
- boală autoimună sau istoric de boală autoimună cu posibilă implicare a SNC,
- tratament cu chimioterapie sau radioterapie cu 2 săptămâni înainte de tratamentul cu blinatumomab.

Criteriul principal de evaluare pentru faza a II-a studiului a fost reprezentat de procentul de pacienți în remisiune completă, în timpul primelor 2 cicluri de tratament, definit prin:

- măduvă osoasă în stadiul M1 (blaști în măduva osoasă $\leq 5\%$),
- absența blaștilor circulanți sau a bolii extramedulare.

Dintre criteriile secundare de evaluare pentru faza a II-a studiului au făcut parte următoarele:

- timpul până la recidiva hematologică, definită ca procent de blaști din măduva osoasă $> 25\%$ după remisia completă documentată, subdivizată în funcție de exprimarea sau nu a CD19 (recidiva extramedulară a fost luată în considerare și ea),

- supraviețuirea fără recidivă,
- supraviețuirea generală,
- durata până la remisiune completă
- mortalitatea la 100 zile după TCSH alogen.

Pacienții puteau primi între 1 și 5 cicluri de blinatumomab.

Blinatumomab a fost administrat prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 4 săptămâni, urmat de 2 săptămâni fără tratament. Tratamentul a fost administrat în timpul spitalizării, în primele 7 zile ale primului ciclu și dacă doza a fost crescută, în primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu. Ciclurile ulterioare puteau fi începute în regim ambulatoriu.

Pacienții în remisie completă în timpul primelor 2 cicluri puteau primi până la 3 cicluri de consolidare suplimentare. Pacienții puteau, de asemenea, întrerupe tratamentul cu blinatumomab pentru a primi chimioterapie sau transplant alogen de celule stem hematopoietice încă din primul ciclu, dacă investigatorul va considera necesar. Pacienții care au prezentat recidivă hematologică în perioada de urmărire puteau primi până la încă trei cicluri de blinatumomab, la discreția investigatorului. Tratamentul cu blinatumomab urma să fie întrerupt definitiv, în special în cazurile de progresie clinic relevantă a bolii: boală a măduvei osoase care atinge stadiul M3 la sfârșitul ciclului 1 sau toxicitate inacceptabilă.

Blinatumomab a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. În partea de stabilire a dozei din studiu, au fost evaluate doze de până la $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$.

Doza recomandată pentru partea de extindere a farmacocineticii din studiu și pentru cea de eficacitate a fost stabilită la $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$ în zilele 1-7 și $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$ în zilele 8-28 pentru ciclul 1 și $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$ în zilele 1-28 pentru ciclurile următoare.

A fost posibilă ajustarea dozei în cazul evenimentelor adverse. Pacienților care au răspuns la tratamentul cu blinatumomab, însă au recidivat ulterior li s-a oferit opțiunea de a primi din nou tratament cu blinatumomab.

Populația tratată (în partea de stabilire a dozei, cea de creștere a dozei și cea de eficacitate) a inclus 70 pacienți cu vârste cuprinse între 7 luni și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 perfuzie de blinatumomab la doza recomandată.

Numărul mediu de cicluri de tratament a fost 1,5.

Vârsta mediană a pacienților tratați a fost de 8 ani (interval: 7 luni până la 17 ani).

40 din 70 de pacienți (57,1%) au avut TCSH alogen anterior administrării de blinatumomab, iar 39 din 70 de pacienți (55,7%) au avut o boală refractară.

Majoritatea pacienților au prezentat o încărcătură tumorală mare ($\geq 50\%$ blaști leucemici la nivelul măduvei osoase) la momentul inițial cu o mediană de 75,5% celule blastice la nivelul măduvei osoase.

Un număr de 20 din cei 70 pacienți (28,6%) au obținut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament, 17 din 20 (85%) fiind înregistrate în cadrul primului ciclu de tratament.

Patru pacienți nu au îndeplinit criteriile de refacere a numărului de celule din sângele periferic pentru RC (remisiune completă) sau RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială).

Unsprezece dintre cei 20 de pacienți (55%) care au înregistrat RC/RCh* au primit un TCSH.

RC/RCh* pentru pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani a fost de 40,0% (4/10), pentru pacienții cu vârste între 2 și 6 ani a fost de 30,0% (6/20), iar pentru pacienții cu vârsta de 7 până la 17 ani a fost de 25,0% (10/40).

La trei pacienți cu vârsta < 1 an refractari la tratamentul anterior și fără TCSH alogen anterior s-a administrat un ciclu de blinatumomab la o doză de 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /zi.

Niciunul dintre cei 3 pacienți < 1 an nu a înregistrat RC/RCh*, 1 pacient a prezentat boală progresivă (supraviețuire globală 2,3 luni) și 2 au fost nerespondenți (supraviețuire globală: 1,1 luni, respectiv 8,7 luni).

Tabel nr. 1 Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu vârsta < 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată

	N = 70
RC ^a /RCh ^b , n (%) [95% ÎI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
RC, n (%) [95% ÎI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
RCh*, n (%) [95% ÎI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Răspuns MRD complet pentru RC /RCh^c, n1/n2^d (%) [95% ÎI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
RC, n1/n2 ^d (%) [95% ÎI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
RCh*, n1/n2 ^d (%) [95% ÎI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Mediană supraviețuire fără recidivă (SFR)^e pentru RC/RCh* [95% ÎI]	6,8 luni [2,2 până la 12,0 luni]
Mediană supraviețuire generală [95% ÎI]	7,5 luni [4,0 până la 11,8 luni]
Mortalitatea la 100 zile după TCSH alogen^f	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]
n/N (%), [95% ÎI]	

^a RC a fost definită ca măduvă M1 (proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase), absența semnelor de blaști în circulație sau boală extramedulară și refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru și număr absolut de neutrofile [NAN] > 1 000/microlitru) și absența recidivei în decurs de 28 de zile.

^b RCh* a fost definită ca măduvă M1 (proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase), absența semnelor de blaști în circulație sau boală extramedulară și refacere parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 50 000/microlitru și NAN > 500/microlitru) și absența recidivei în decurs de 28 de zile.

^c Răspuns MRD complet. Absența oricărui semnal detectabil de celule leucemice prin tehnica PCR sau citometrie în flux.

^d n1: numărul de pacienți care au înregistrat răspuns MRD și stadiul de remisie respectiv; n2: numărul de pacienți care au înregistrat stadiul de remisie respectiv. Un respondent RC/RCh* cu date MRD lipsă a fost considerat un nerespondent MRD.

^e Recidivă a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaști la nivelul măduvei osoase mai mare de 25% după RC) sau ca recidivă extramedulară.

^f Doar pacienții cu TCSH în remisie RC/RCh* (fără utilizarea agenților anti-leucemie anterior TCSH) sunt incluși

Extras din RCP Blincyto https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260313169313/anx_169313_ro.pdf

Tipul de evenimente adverse observate la nou-născuți a fost similar celor observate la copii și adolescenți.



Evenimentele adverse grave raportate cel mai frecvent au fost: pirexia (11,4%), neutropenia febrilă (11,4%), sindromul de eliberare de citokine (5,7%), sepsisul (4,3%), infecția asociată dispozitivului (4,3%), supradozajul (4,3%), convulsiile (2,9%), insuficiența respiratorie (2,9%), hipoxia (2,9%), pneumonia (2,9%) și insuficiența multiplă de organ (2,9%).

Evenimentele adverse la pacienții copii și adolescenți tratați cu blinatumomab au fost de tip asemănător celor întâlnite la pacienții adulți.

Evenimentele adverse care au fost observate mai frecvent ($\geq 10\%$ diferență) la copii și adolescenți în comparație cu adulții au fost: anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reacțiile asociate perfuziei, creșterea în greutate și hipertensiunea.

Tipul și frecvența evenimentelor adverse au fost similare la nivelul diferitelor sub-grupe de copii și adolescenți (sex, vârstă și regiune geografică).

La administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată în studiul MT103-205, s-a înregistrat un caz de deces prin insuficiență cardiacă pe fondul prezenței concomitente a sindromului eliberării de citokine și a sindromului de liză tumorală.

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/m²/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, conform informațiilor furnizate în EPAR Blincyto.

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 (anomaliile 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;
- prezența rearanjamentelor KMT2A care reprezintă cea mai frecventă afectare genetică în LLA infantilă, cu 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.

Alte 2 studii clinice RIALTO și NEUF (RWE) au evaluat eficacitatea terapiei cu blinatumomab la pacienți pediatrici cu LLA recidivată sau refractară. Datele provenite din aceste studii susțin rezultatele de eficacitate a terapiei cu blinatumomab obținute în studiul MT103-205 la pacienți pediatrici.

Studiul RIALTO (NCT02187354) a fost un studiu deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament, care a înrolat pacienți cu vârsta cuprinsă între >28 de zile și <18 ani, diagnosticați cu LLA cu precursor de celulă B, CD19-

pozitiv, cu a doua sau a treia recidivă, sau cu recidivă după transplantul alogen de celule stem hematopoietice (alloHSCT) sau refractară la alte tratamente.

Toți pacienții au avut $\geq 5\%$ blaști sau $<5\%$ blaști, dar cu nivel de boală minimă reziduală (MRD) $\geq 10^{-3}$ și funcție hepatică adecvată la momentul screening-ului. Blinatumomab ($5\text{--}15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{zi}$) a fost administrat în ciclul de inducție de 6 săptămâni, cuprinzând perfuzie continuă timp de 4 săptămâni, urmată de o perioadă fără tratament de 2 săptămâni. Au putut fi efectuate până la două cicluri de inducție. Pacienții care au obținut remisia completă au putut primi apoi până la trei cicluri suplimentare de consolidare pentru un total de cinci cicluri.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de incidența evenimentelor adverse neașteptate la tratament și a evenimentelor adverse legate de administrarea tratamentului.

Dintre criteriile secundare de evaluare au făcut parte:

- procentul de pacienți cu răspuns complet după primele 2 cicluri de blinatumomab (*răspunsul complet a fost definit ca având $< 5\%$ blaști în măduva osoasă (măduvă osoasă M1) și fără dovezi de boală reziduală (măduvă osoasă M1 cu recuperare completă a hemogramei periferice sau măduvă osoasă M1 cu recuperare incompletă a hemogramei periferice sau măduvă osoasă M1 fără recuperare nici completă, nici incompletă a hemogramei periferice).*)
- procentul de pacienți cu răspuns MRD după primele 2 cicluri de blinatumomab
- estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii fără recăderi pentru pacienții cu răspuns complet
- estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii globale
- procentul de pacienți cu allo TCSH după blinatumomab, pentru pacienți cu răspuns complet
- procentul de pacienți cu allo TCSH după blinatumomab, pentru pacienți fără răspuns complet
- estimarea Kaplan-Meier a mortalității la 100 de zile după allo TCSH, pentru pacienții cu răspuns complet.

Aspiratul de măduvă osoasă sau biopsia au fost efectuate la screening, după perfuzia cu blinatumomab în ziua 29 a fiecărui ciclu de tratament și la fiecare 6 luni în timpul perioade de urmărire, până la 18 luni după prima doză de blinatumomab.

La acest studiu au participat 110 pacienți, dintre care: 13 pacienți au fost din grupa de vârstă 28 de zile-23 de luni, 63 de pacienți au fost din grupa de vârstă 2 -11 ani și 34 de pacienți au avut vârste cuprinse între 12-17 ani.

Rezultatele obținute în acest studiu au evidențiat următoarele aspecte:

- 99% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse neașteptate la tratament, dintre care pentru 65% dintre pacienți evenimentele au fost de gradul ≥ 3 ;
- 74% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse legate de administrarea tratamentului, dintre care pentru 26% dintre pacienți evenimentele au fost de gradul ≥ 3 ;
- 4 % dintre pacienți au prezentat evenimente adverse legate de administrarea tratamentului care au determinat întreruperea definitivă a terapiei și 16% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse legate de administrarea tratamentului care au determinat întreruperea temporară a terapiei;
- dintre 98 de pacienții cu $\geq 5\%$ blaști la momentul inițial, 58 de pacienți (59%) au obținut răspuns complet în primele două cicluri de blinatumomab. Dintre aceștia, 39 (67%) au obținut o recuperare hematologică completă, iar 46 (79%) au obținut un răspuns MRD;



- dintre 12 pacienți cu <5% blaști, 11 (92%) au obținut răspuns MRD în timpul primelor două cicluri de blinatumomab, cu recuperare completă a hemogramei periferice, în timp ce datele privind răspunsul nu au fost disponibile pentru un pacient;
- rata de răspuns a fost mai mare în rândul pacienților cu o încărcătură tumorală inițială mai mică;
- din 110 pacienți, 69 au avut răspuns complet în primele două cicluri; dintre aceștia, 45 (65%) au trecut la transplant allo TCSH;
- estimarea Kaplan-Meier a mortalității la 100 de zile după allo- TCSH pentru 45 de pacienți a fost de 4,5% (IC 95% 1,2–17,0%). 6 din 23 de recidive (26%) au fost CD19-negative;
- supraviețuirea globală mediană (OS) pentru toți pacienții (n = 110) a fost de 13,1 luni (IC 95% 10,2–21,3), cu o urmărire mediană de 17,4 luni. Pentru 69 de pacienți care au atins sau au menținut răspunsul complet în primele două cicluri de blinatumomab, supraviețuirea fără recidivă în valoare mediană a fost de 8,5 luni (IC 95% 4,4 – neevaluabilă), cu o urmărire mediană de 11,2 luni;
- 23 de pacienți (33%) au avut recidivă, iar 6 (9%) au decedat;
- pacienții care au obținut răspuns MRD au avut o supraviețuire globală mai lungă decât cei care au obținut o remisie completă fără răspuns MRD. Nu a existat nicio diferență aparentă în ceea ce privește supraviețuirea fără recidivă între aceste subgrupuri.

Studiul NEUF a fost un studiu retrospectiv, observațional, la care au participat 113 pacienți pediatrici diagnosticați cu LLA. Dintre aceștia, 72 de pacienți au fost diagnosticați cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată cu cromozom Philadelphia negativ (grupul R/R). 41 dintre 113 pacienți au prezentat boală minimă reziduală (MRD+, fie Ph–, fie Ph+).

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a descrie caracteristicile clinice și modelele de tratament ale pacienților cu LLA cu precursor de celulă B care au primit blinatumomab, iar obiectivele secundare au vizat eficacitatea terapiei cu blinatumomab.

Rezultatele obținute au evidențiat în grupul R/R, 38 (53%) pacienți care au obținut răspuns hematologic după două cicluri de tratament cu blinatumomab. Dintre aceștia, 19 (50%) au efectuat transplant de celule stem hematopoietice. 36 de pacienți din grupul R/R au fost evaluabili pentru MRD. Dintre aceștia, 30 (83%) au avut un răspuns MRD. În grupul R/R, supraviețuirea fără recidivă (mediană) a fost de 5,4 luni, iar supraviețuirea generală (mediană) a fost de 8,2 luni. Dintre 36 de pacienți din grupul MRD+ care au fost evaluabili pentru MRD după două cicluri de tratament cu blinatumomab, 27 (75%) au prezentat MRD.

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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice*” **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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.**

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Blinatumomabum** pentru indicația: „*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, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice*”.

Raport finalizat în 30.04.2026

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
8. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study Franco Locatelli et al. *Blood Cancer Journal* (2020) 10:77
9. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: Results from the NEUF study Franco Locatelli *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29562.
10. 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).
11. RODICA VOICHIȚA COSNAROVICI et al., *Ghid național de practică medicală în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea cancerelor la copii și adolescenți în România* <https://www.srohp.ro/wp-content/uploads/2022/01/ghid-national-practica-medicala-diagnostic-tratament-cancer-copii.pdf>
12. <https://srh.org.ro/wp-content/uploads/2016/08/Caiet-de-Rezumat-Conferinta-Nationala-de-Hematologie-20141.pdf>
13. Fatih M. Uckun, M.D., Ph.D, *Clinical Significance of Philadelphia ChromosomePositive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in the Context of Contemporary Intensive Therapies* A Report from the Children's Cancer Group, 1998 American Cancer Society
14. Michael Dördelmann et al, *Prednisone Response Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia*, *Blood* (1999) 94 (4): 1209–1217
15. 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