



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BLINATUMOMABUM

INDICAȚIE:

TRATAMENTUL ADULȚILOR CU LEUCEMIE LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ (LLA) CU
PRECURSOR DE CELULĂ B, REFRACTARĂ SAU RECIDIVATĂ, CU CROMOZOM
PHILADELPHIA NEGATIV

Data depunerii dosarului	13.12.2016
Numărul dosarului	34986

PUNCTAJ: 80



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Blinatumomab

1.2. DC: Blincyto

1.3. Cod ATC: L01XC19

1.4. Data eliberării APP: 23.11.2015

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

1.6. Tip DCI: orfan

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

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

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13 686,33 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	13 686,33 RON

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
BLINCYTO este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ	Un ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă. Dozele recomandate (la pacienți cu o greutate corporală de minim 45 kg): Ciclul 1 Doza de inițiere – Zilele 1-7: 9 mcg/zi Doza ulterioară – Zilele 8- 28: 28 mcg/zi (în perfuzie continuă) Interval de 2 săptămâni fără tratament -Zilele 29-42 Ciclul 2 și ciclurile ulterioare Zilele 1-28: 28 mcg/zi	Pacienților trebuie să li se administreze până la 2 cicluri de 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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Recomandări privind premedicația și medicația suplimentară

- 20 mg dexametazonă pe cale intravenoasă cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu Blincyto,
- antipiretice (precum paracetamolul) pentru a reduce febra în timpul primelor 48 de ore ale fiecărui ciclu de tratament,
- utilizarea profilactică a chimioterapiei intrarahidiene înainte și în timpul tratamentului cu Blincyto pentru a se preveni recidiva LLA la nivelul sistemului nervos central.
- pacienților cu încărcătură tumorală mare -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)

Ajustarea dozelor

- trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu BLINCYTO în funcție de necesitate dacă se identifică
 - toxicitate severă (gradul 3) sau
 - toxicitate care poate pune viața în pericol (gradul 4): sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor plasmaticice ale enzimelor hepatice și alte toxicități relevante din punct de vedere clinic
- dacă durata întreruperii tratamentului după apariția unui eveniment advers este $<$ de 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 respective,
- dacă durata întreruperii din cauza unui eveniment advers este $>$ 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.

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

- disfuncție renală ușoară sau moderată ca severitate - conform analizelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor,
- insuficiență renală severă - siguranța și eficacitatea medicamentului Blincyto nu au fost studiate.

Insuficiență hepatică

- conform analizelor farmacocinetice, nu se anticipează niciun efect al funcției hepatice, evaluate initial, asupra expunerii sistemice la blinatumomab și nu este necesară ajustarea dozei,
- insuficiență hepatică severă - siguranța și eficacitatea medicamentului Blincyto nu au fost studiate.

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea medicamentului Blincyto la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2. LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ

Generalități

Leucemiile acute reprezintă proliferații necontrolate de celule maligne, imature (blaști) din sistemul hematopoietic. În această afecțiune limfocitele anormale se multiplică rapid și au o durată mare de viață, circulând în număr mare prin sânge. După o anumită perioadă de timp, acestea ajung să înlocuiască globulele albe normale, cu rol în apărarea antiinfecțioasă, hematiile și trombocitele din măduva osoasă [2]. Spre deosebire de leucemiile cronice, leucemiile acute apar în câteva săptămâni și determină apariția precoce a simptomelor, severe în unele situații.

Există două grupuri de leucemii acute: leucemii acute limfoblastice și leucemii acute mieloblastice. În cadrul fiecărei grupe se cunosc mai multe subgrupe în funcție de caracteristicile celulei blastice.

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este o afecțiune hematologică severă cauzată de proliferarea necontrolată a limfoblaștilor în măduva osoasă hematogenă. Celulele imature care se multiplică necontrolat (limfoblaștii) sunt precursorii limfocitelor. Multiplicarea necontrolată a limfoblaștilor determină:

- alterarea producției de celule sangvine (trombocite, eritrocite și leucocite) cu apariția de hemoragii, anemie și scăderea imunității organismului,
- infiltrarea organelor (în special a ganglionilor, ficatului și a splinei) de către aceste celule cu creșterea dimensiunii acestora și alterarea funcțiilor lor. Orice organ poate fi potențial afectat.

Cauzele leucemiei acute limfoblastice

Proliferarea necontrolată a blaștilor este rezultatul alterării mecanismelor de control și reglare a creșterii și diferențierii celulare. Cauzele apariției acestor modificări nu sunt încă pe deplin elucidate. LAL nu este o boală ereditară și nici infecțioasă.

Incriminanți în etiologia LAL sunt [3]:

- factori genetici,
- factori de mediu (ex. radiații ionizante, substanțe toxice- derivați de benzol și pesticidele),
- unele virusuri.

Tipurile de leucemie acută limfoblastică

Precizarea tipului de LAL presupune utilizarea diferitelor tehnici:

- examen morfologic - observarea celulelor la microscop,
- examen citochimic - colorarea specifica a celulelor,
- examenul imunofenotipic prin citometrie în flux - detectarea unor proteine pe suprafața limfoblaștilor,
- examen citogenetic sau hibridizare *in situ* - identificarea unor modificări specifice la nivelul cromozomilor limfoblaștilor,
- examen de biologie moleculară - identificarea modificărilor de la nivelul genelor limfoblaștilor.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

I. Clasificarea LAL, conform OMS

- precursor B,
- precursor T,
- tip Burkitt.

II. Clasificarea imunologică a LAL

(conform criteriilor Grupului European de Studiu Imunologic al Leucemiilor)

TIP și SUBTIP	Frecvența (copii/adulți)
LAL B (markeri caracteristici de linie B pe suprafața celulelor) – 75% dintre LAL	
Pro B sau pre-pre B	5%/20%
Tip comun	60%/40%
Pre-B	15%/10%
B matur	2-3%/15%
LAL T (markeri caracteristici de linie B pe suprafața celulelor) – 25% dintre LAL	
ProT	15%/5%
PreT	-
Cortical timic	-
Matur timic	-

Alte două tipuri de LAL, bine diferențiate de celelalte, datorită caracteristicilor și a tratamentului diferit sunt:

- 1). **LAL cu cromozomul Philadelphia (LAL Ph+)** - prezintă un interschimb de gene între cromozomii 9 și 22 (gene denumite BCR și respectiv ABL) care determină producerea unei proteine anormale implicată în leucemogeneză.
Leucemia Ph+ este mai frecventă la pacienții vârstnici (dar poate apare la orice vârstă). LAL Ph+ constituie, în unele situații, etapa finală a leucemiei granulocitare cronice.
- 2). **LAL Burkitt** - în care se produce un schimb de material genetic între cromozomii 8 și 14. Denumit și LAL matur, această subtip de leucemie, reprezintă aproximativ 5% din totalitatea cazurilor de LAL. Spre deosebire de tipul anterior, răspunsul la tratament este în general bun.

Simptomele leucemiei acute limfoblastice

- simptome constituționale în LAL:
 - senzație de rău, discomfort,
 - astenie,
 - scăderea apetitului,
 - scădere în greutate,
 - febră,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- dureri osteo-articulare,
- simptome determinate de infiltrarea leucemică a măduvei:
 - hemoragii, de obicei usoare care afectează pielea și mucoasele (bule hemoragice la nivelul mucoasei bucale, alteori mucoasa nazală, mucoasa vezicii urinare, mucoasa rectală),
 - infecții însoțite, de obicei, de febră,
 - anemie
- simptome determinate de infiltrarea țesuturilor și organelor:
 - creșterea ganglionilor, a splinei și ficatului prin infiltrarea cu blaști,
 - infiltrarea sistemului nervos central
 - infiltrarea altor organe și țesuturi (piele, mucoase, testicul sau sân)
- alte simptome:
 - LAL T afectează mai frecvent bărbații decât femeile și în peste 50% din cazuri cauzează apariția unei tumori în mediastin,
 - LAL B matur și leucemia Burkitt, pot fi însoțite de tumoră abdominală (cu hepato- și splenomegalie).

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În 24 iulie 2009 medicamentului cu DCI Blinatumomab i s-a acordat, de către Comisia Europeană, statutul de orfan (EU/3/09/650) [4], pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute în baza îndeplinirii a 3 condiții:

- 1) se administrează într-o patologie considerată gravă;
- 2) existau și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament, la momentul evaluării medicamentului
- 3) boala este rară (1 persoană afectată din 10 000 locuitori din UE) sau tratamentul necesită investiții destul de mari.

Blinatumomab este un anticorp bispecific de mobilizare a limfocitelor T care se leagă de 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. 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.

La momentul evaluării Blinatumomabului ca medicament orfan, leucemia limfoblastică acută afecta 1 persoană din 10.000 de locuitori. Inițial statutul de orfan a fost acordat de FDA, prin procedură accelerată, în mai puțin de 2,5 luni și ulterior în UE.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Principalele scheme terapeutice utilizate erau complexe, fiind influențate de numeroși factori dintre care extinderea bolii, tratamentul administrat, vârsta pacientului, simptomatologia și starea generală de sănătate. Se foloseau în principal:

- chimioterapia,
- radioterapie combinată sau nu cu chimioterapia,
- transplantul alogen de celule stem hematopoietice (numai dacă pacienții se află în remisie).

Experții Comisiei Europene au evaluat suficiente informații, care au demonstrat că blinatumomabul prezintă un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu LLA, datorită mecanismului specific de acțiune, reprezentând o alternativă la tratamentul chimioterapic.

În 24 septembrie 2015, Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP) a recomandat autorizarea punerii pe piață a medicamentului Blincyto, indicat ca tratament pentru pacienții adulți diagnosticați cu leucemie limfoblastică acută LLA cu cromozom Philadelphia negativ.

Experții din cadrul Comitetului pentru medicamente orfane (COMP) au reevaluat medicamentul pentru a stabili dacă la momentul în care a primit autorizația de punere pe piață Blinatumomab continua să îndeplinească criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan [5].

Concluziile în urma reevaluării, au fost următoarele:

- statusul de boală severă a rămas neschimbat,
- prevalența bolii la momentul reevaluării (1 persoană afectată din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- Blincyto a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază II deschis, multicentric, cu un singur brat, în care au fost înrolați 189 de pacienți cu următoarele caracteristici:
 - vârsta ≥ 18 ani,
 - LLA cu precursor B și cromozom Philadelphia negativ, recidivată sau refractară după primul tratament de salvare sau în ultimele 12 luni de la transplantul alogen cu celule stem hematopoietice și cu $\geq 10\%$ blaști medulari,
 - premedicați profilactic, cu o săptămână anterior începerii tratamentului cu blinatumomab cu:
 - lichid cerebrospinal,
 - chimioterapie intrarahidiană
- rezultatele studiului clinic efectuate au evidențiat că:
 - 42.9% (81 din 189) dintre pacienți au obținut remisiune completă (RC/RCh) în urma primelor două cicluri de tratament;
 - la 64 din 81 pacienți (majoritatea) remisia a fost atinsă după un singur ciclu de tratament;
 - 44% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 ani au atins RC/RCh în cadrul primelor două cicluri de tratament;
 - 4 pacienți au prezentat remisie completă în cadrul ciclurilor de consolidare, rata cumulativă CR=35,4% (67/189, 95%CI [28.6-42.7%]);



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-17% (32 din 189) au primit transplant alogen cu celule hematopoietice după remisia indusă de Blinatumomab

- există dovezi clinice care demonstrează îmbunătățirea substanțială a stării de sănătate a pacienților după tratamentul cu blinatumomab, comparative cu terapiile deja disponibile.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE

Conform ghidului clinic ESMO pentru Diagnosticul, tratamentul și monitorizarea Leucemiei acute limfoblastice la pacienții adulți, publicat în aprilie 2016 [6], algoritmul de tratament cuprinde următoarele scheme terapeutice:

- chimioterapie
 - 1-2 luni tratament de inducție, cicluri alternative de consolidare timp de 6-8 luni și 2-2,5 ani, terapie de menținere;
 - regim de tip pediatric pentru pacienții adolescenți și tineri;
 - terapia profilactică este obligatorie pentru a preveni recidivele înregistrate la nivelul SNC
- tratamentul cu anticorpi monoclonali
 - rituximab (anti-CD20) + chimioterapie este medicația de elecție în leukemia Burkitt,
 - imunoconjugată anti-CD22 cu acțiune direct asupra CD22 se află în proces de evaluare,
 - antagoniștii CD-19 acționează direct asupra CD19, prin activarea celulelor T proprii ale pacientului,
 - **blinatumomabum** este un medicament bispecific (CD3/CD19),
 - celule T antigen-receptor modificate cu acțiune direct asupra CD19 pot fi utilizate în fazele inițiale
- terapii la țintă cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI) în LLA Ph+
 - TKI + chimioterapie în tratamentul de linia întâi,
 - 400-800 mg/zi imatinib (TKI), administrat continuu și post-SCT (transplant cu celule stem),
 - monitorizarea de lungă durată a bolii reziduale minime BCR-ABL-1 MRD și analiza mutațiilor rezistente; dacă se constată că MRD persistă, nivelul MRD a crescut sau apar mutații rezistente, se recomandă trecerea la TKI de generația a doua sau a treia
- transplant cu celule stem (SCT)
 - transplantul alogen (alo-SCT) după prima remisie completă a bolii ameliorează supraviețuirea globală și supraviețuirea fără evenimente nedorite (EFS) la pacienții cu risc crescut MDR+; alo-SCT este cea mai bună alternativă post-remisie pentru LLA Ph+ și leucemii de linie mixtă LLA MLL,
 - schemele de condiționare depind de vârstă și pot fi de condiționare amplă sau de intensitate redusă pentru pacienții vârstnici sau cei la care condiționarea amplă nu este recomandată,
 - autoSCT este investigat pentru pacienții MRD negative în cadrul studiilor clinice,
 - toți pacienții cu RC ≥ 2 sunt candidați pentru aloSCT,
- LLA recidivată sau refractară



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- diagnostic complet în vederea excluderii/identificării aberațiilor clonale, necesar pentru administrarea terapiei cu acțiune la țintă,
- diferite scheme de tratament pentru pacienți în funcție de durata scurtă sau lungă (>18/24 luni) a remisiei, când se recomandă reluarea terapiei de inducție,
- nu se cunoaște un tratament standard, de obicei se folosesc noi medicamente.

Institutul pentru Calitate și Excelență în Sănătate recomandă utilizarea pegaspargazei, în cadrul terapiei antineoplazice, ca tratament de linia întâi în leucemia limfoblastică acută, pentru tratamentul copiilor, tinerilor și adulților dacă nu au urmat anterior, o altă medicație [7].

În cazul leucemiei limfoblastice acute refractare sau recidivante, medicamentul indicat de NICE este **Blinatumomab**, pentru pacienți care au primit tratament anterior și prezintă LLA Ph- [8]. Ponatinib este alternativa terapeutică recomandată de autoritățile britanice, în cazul LLA Ph+ pentru pacienții adulți [9], dacă:

- se constată rezistență sau intoleranță la dasatinib și
- tratamentul cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic sau
- mutația genetică T315I este prezentă.

Tratamentul LLA recomandat de Rețeaua Europeană pentru Leucemie (LeukaemiaNet) și publicat în decembrie 2017 [10] include următoarele opțiuni terapeutice:

- ❖ chimioterapie administrată în 3 faze – inducție, consolidare și menținere,
 - ciclofosamidă,
 - citarabină sau ara-C,
 - 2-clorodesoxiadenozină,
 - daunorubicin,
 - dexametazonă,
 - doxorubicin,
 - epirubicin,
 - etopozid,
 - fludarabin,
 - idarubicin,
 - ifosfamid,
 - L-asparaginază,
 - 6-mercaptopurină,
 - metilprednisolon,
 - metotrexat,
 - 6-mercaptopurină,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- metilprednisolon,
 - mitoxantronă,
 - prednison,
 - tenipozid,
 - 6-tioguanin,
 - vincristină,
 - vindesină
- ❖ medicamente administrate în cadrul studiilor clinice pentru tratamentul LLA
 - alemtuzumab,
 - aminopterină,
 - AMN107,
 - BMS 354825 (dasatinib),
 - clofarabin,
 - daunorubicină lipozomală,
 - vincristină lipozomală,
 - forodesină,
 - imatinib,
 - nilotinib,
 - nelarabin,
 - PEG-asparaginază,
 - rituximab,
 - trimetrexat.
 - ❖ trasplantul alogen de celule hematopoietice,
 - ❖ înrolarea în studii clinice.

Rețeaua Americană pentru Oncologie (NCCN) a publicat în anul 2017 următoarele recomandări generale pentru tratamentul leucemiei acute limfoblastice [11]:

- ✚ chimioterapie – terapie de elecție
 - asparaginază erwinia chrisanthemi (DC: Erwinaze),
 - clofarabine (DC: Clolar),
 - ciclofosamidă,
 - citarabină (DC: Citosar-U),
 - daunorubicină (DC: Cerubidine),
 - doxorubicin,
 - idarubicin (Idamycin PFS),
 - ifosfamid,





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- mercaptopurină sau 6-mercaptopurin (DC: Purinethol, Purinexal),
- metotrexat,
- nelarabine (DC: Arranon),
- pegaspargază (DC: Oncaspar),
- vincristine,
- VSLI (injecție cu lipozomul vincristine sulfat) -DC Marqibo.

✚ terapie la țintă

- ✓ anticorp monoclonal
 - **blinatumomab (DC: Blincyto),**
 - rituximab (DC: Rituxan)
- ✓ inhibitori de tirozin kinază (TKI)
 - bosutinib (DC: Bosulif),
 - dasatinib (DC: Sprycel),
 - imatinib mesilat (DC: Gleevec),
 - nilotinib (DC: Tassigna),
 - ponatinib (DC: Iclusig)

✚ transplant alogenic de celule stem,

✚ radioterapie,

✚ tratament suportiv

Tratamentul pacienților adolescenți și tineri adulți diagnosticați cu LLA Ph-:

- ❖ inducerea remisiei (vincristină, pegaspargază, un steroid -prednison sau dexametazonă- și o antraciclină -doxorubicin sau daunorubicin -); unele scheme includ ciclofosamid, etoposid sau rituximab (CD20+),
 - terapii de inducție: includerea în studii clinice, chimioterapie pediatrică sau chimioterapie cu mai mulți agenți,
 - dacă se înregistrează răspuns complet -> monitorizarea MRD,
 - dacă răspunsul nu este complet -> tratament pentru LLA recidivant, refractar,
- ❖ consolidare postremisie și menținere
 - MRD persistent sau târziu -> blinatumomab
> AloSCT
 - lipsa MRD -> scheme chimioterapice cu mai mulți agenți -> tratament de menținere:
 - vincristină și prednison administrate lunar,
 - metotrexat, săptămânal,
 - 6-mercaptopurină, zilnic-> aloSCT
 - MRD necunoscut ->aloSCT urmat de monitorizare,
->chimioterapie multi-agent și tratament de menținere cu:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 12vincristină și prednison administrate lunar,
 - metotrexat, săptămânal,
 - 6-mercaptopurină, zilnic
- ❖ terapie de inducție în cazul remisie la pacienții în etate
- > pacienți < 65 ani cu stare de sănătate gravă-> terapie de inducție - înrolare în studii clinice,
 - chimioterapia multi-agent
 - > remisia completă -> monitorizarea stadiului MRD
 - > remisie incompletă->terapie pentru LLA recidivantă, refractară
 - > pacienți ≥ 65 ani care prezintă comorbidități -> terapia de inducție:
 - înrolarea în trialuri clinic
 - regim chimioterapic multi-agent,
 - corticosteroizi
 - > remisia completă -> monitorizarea stadiului MRD
 - > remisie incompletă-> terapie pentru LLA recidivantă, refractară

5. INFORMAȚII PRIVIND EVALUAREA TEHNICĂ A MEDICAMENTULUI BLINATUMOMAB ÎN FRANȚA, MAREA BRITANIE ȘI GERMANIA

HAS

Medicamentul cu DCI Blinatumomabum a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța și conform raportului CT 14718 publicat în 3 februarie 2016 [12] a fost determinat că prezintă un beneficiu terapeutic **important** pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu leucemie limfoblastică acută cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ. În urma analizei studiilor clinice comparative, versus diferite scheme chimioterapice, s-a considerat că Blincyto prezintă un beneficiu adițional **moderat** (ASMR III).

NICE

Blinatumomab a fost evaluat tehnic de către NICE și conform raportului TA450 publicat în iunie 2017 s-a decis **rambursarea** medicamentului pentru leucemie limfoblastică acută cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ [8].

SMC

În urma evaluării tehnice, Blinatumomabum a fost recomandat în vederea rambursării de către autoritățile scoțiene, conform avizului nr. 1145 publicat în 13 iunie 2016 [13].



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

IQWIG/G-BA

În decembrie 2015 a fost publicat raportul de evaluare tehnică pentru medicamentul Blinatumomab, G15-15, iar decizia de rambursare, în 2016 [14].

Compensarea este integrală și fiind medicament orfan, s-a considerat că prezintă valoare adăugată și un beneficiu semnificativ din punct de vedere terapeutic.

6. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA PENTRU LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

În prezent, tratamentul compensat în România pentru LLA este reprezentat de medicamentele cu DCI-urile: Clofarabinum, Imatinibum, Nelarabinum, Ponatinibum.

Conform RCP-ului Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă [15], clofarabin este indicat în tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la copii și adolescenți care au prezentat o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după ce au fost tratați anterior cu cel puțin două scheme de tratament și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va determina un răspuns durabil. Siguranța și eficacitatea clofarabinului au fost evaluate în cadrul studiilor la pacienți cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial.

În RCP-ul medicamentului Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate [16], versiunea actualizată în 29 iunie 2017, imatinib este indicat pentru:

- adolescenți și copii diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie,
- pacienți adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie.

DCI Nelarabin este indicat, conform RCP-ului Atriance 5 mg/ml soluție perfuzabilă [17], versiunea din 18 iunie 2012, pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T), care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

Conform RCP, Iclusig 15 mg comprimate filmate [18], versiunea din 1 iulie 2013, ponatinib este utilizat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență sau intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

În HG 720/2008 varianta în vigoare [19] la data întocmirii prezentului raport, medicamentele utilizate pentru tratamentul leucemiei acute limfoblastice se regăsesc în sublista 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*, după cum urmează:

- ✓ clofarabinum – poziția 80,
- ✓ imatinib poziția 43,
- ✓ nelarabin poziția 81,
- ✓ ponatinib poziția 108.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Blinatumomab este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Suedia, Ungaria.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
Total Punctaj	80

8. CONCLUZIE

Conform OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Blinatumomab **întrunește punctajul de admitere necondiționată** 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.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Blinatumomab indicat în *«tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ»*

10. Referințe bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă*, versiunea aprobat[]n 23 noiembrie 2015;
2. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia*, Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/364669/2009 Rev.2, 30 April 2014;
3. Ribera JM et al., *Acute Lymphoblastic Leukemia*, European LeukemiaNet, Workpackage 6, April 2007;
4. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use *Blinicyto, Public Summary of Opinion on Orphan Designation*, EMA/COMP/364669/2009, rev 2., 30 April 2014;
5. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use *Blinicyto, Assessment report*, EMA/CHMP/469312/2015, 24 September 2015;



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

6. Hoelzer et al., *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69-v82, 7 April 2016;
7. National Institute for Health and Care Excellence, *Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia*, TA 408, 2016;
8. National Institute for Health and Care Excellence, *Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia*, TA 450 published in 28 June 2017;
9. National Institute for Health and Care Excellence, *Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia*, TA 451, 2017;
10. Hellenbrecht, *Manual of information for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL)* European LeukaemiaNet, 17 December 2017;
11. National Comprehensive Cancer Network, *Acute Lymphoblastic Leukemia*, version 1, 2017;
12. Haute Autorité de Santé, *Blinicyto 38,5 µg poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion*, Commission de la Transparence, Avis 3 février 2016;
13. Scottish Medicines Consortium, *Blinatumomab 38,5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion*, SMC No. 1145/13 June 2016;
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Blinatumomab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V*, version 1.0, 25.02.2016;
15. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă*, versiunea autorizată în 14 ianuarie 2016;
16. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate*, 1 iulie 2013;
17. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Atriance 5 mg/ml soluție perfuzabilă*, 18.06.2012;
18. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Iclusig 15 mg comprimate filmate*, 1.07.2013;
19. Guvernul României, Hotărârea nr. 720/2008 cu modificări și completări ulterioare, 2017.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu