



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BLINATUMOMABUM

INDICAȚIA:

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an 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 hematopietice.

Data depunerii dosarului	20.09.2018
Numărul dosarului	7108

**Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin includerea pacienților
pediatrici:**





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 de 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
Concentrația	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 actualizat conform Ordinului 1468/2018

Prețul pentru Blincyto

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	11314,89 lei
--------------------------------	--------------

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Blincyto

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an 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 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.



Grupe speciale de pacienți

Doza zilnică recomandată este în funcție de greutatea pacientului. 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).

Greutate corporală pacient	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 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)	

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

Siguranța și eficacitatea medicamentului BLINCYTO la copiii cu vârsta < 1 an nu au fost încă stabilite. Nu există date pentru copiii cu vârsta < 7 luni.

INDICAȚII: leucemie acută limfoblastică (LAL)



CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienți **aduți** cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, cu cromozom Philadelphia negativ**

CONTRAINDICAȚII:

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

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 pacienții cu antecedente/prezența unei patologii clinice relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu

- pentru toate ciclurile subsecvente: la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență/spitalizare.

- Doze și mod de administrare:

o pacienții pot primi 2 cicluri de tratament

o un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă

o ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)

o 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

• RC(remisiune completă): $\leq 5\%$ blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)

• RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): $\leq 5\%$ blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite $> 50.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 500/\text{mmc}$)

o **Doza recomandată** (pentru pacienții de cel puțin 45 Kg):

Ciclul 1		Interval liber 2 săptămâni (zilele 29 - 42)	Ciclul 2 și ciclurile subsecvente (ziua 1 - 28)
Doza inițială Ziua 1- 7	Doza subsecventă Ziua 8 - 28		28 mcg/zi - perfuzie continuă
9 mcg/zi - perfuzie continuă	28 mcg/zi - perfuzie continuă		

o Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrarea timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

o Premedicație și medicație adjuvantă:

- 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea inițierii fiecărui ciclu terapeutic
- tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 ore ale fiecărui ciclu terapeutic.



• profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

o **Tratamentul pre-fază pentru pacienții cu masa tumorală mare** (blaști leucemici $\geq 50\%$ în măduva osoasă sau $> 15.000/\text{mmc}$ în sângele periferic):

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

o **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 se rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Acțiune
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	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.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic 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.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacții adverse clinic relevante (apreciate de medicul 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.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul

*) Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0. Gradul 3 este sever; gradul 4 este amenințător de viață.

o **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



- Blinatumomabul 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 de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 240 ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

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

- Alegerea duratei perfuziei trebuie făcută de către medicul curant în funcție de frecvența schimbării sacilor de perfuzie. Doza terapeutică livrată nu se modifică.

- Din motive de sterilitate, sacul de perfuzie trebuie schimbat de către personal calificat la maximum fiecare 96 ore

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Evenimente neurologice

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

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

- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului

- rată mai mare de apariție la vârstnici

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

- Infecții.

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

- monitorizare 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 legate de perfuzie.

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

- unii - apariție întârziată sau în cicluri ulterioare

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

- Sindromul de liză tumorală

- poate fi amenințător de viață

- măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima infuzie.

- 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 ultimul ciclu de tratament

PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

3. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE 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 Blinatumomabum este rambursat în 13 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Suedia, Ungaria, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.

4. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

- Creare adresabilitate pacienți - copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an 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.
- Nivel de compensare similar – Medicamentul cu DCI Blinatumomabum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în SUBLISTA C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie
- Dovada compensării în țările UE – 13 state

Reprezentantul detinatorului de punere pe piata pentru cu DCI Blinatumomabum, a solicitat ANMDM modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încat medicamentul amintit sa fie administrat populației pediatrice in regim rambursat.

5.CONCLUZII



Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Blinatumomabum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata 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.*

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Blinatumomabum** cu indicația: „monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an 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.”, astfel încât medicamentul să se administreze pacienților pediatrici.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu