

DETERMINAZIONE 30 agosto 2024

Inserimento del medicinale Blinatumomab (Blincyto) nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di nuova diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, definiti ad alto rischio sulla base dei criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM 2017, come parte della terapia di consolidamento

LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA
...Omissis

Denominazione: Blinatumomab

Indicazione terapeutica: in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di nuova diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, definiti ad alto rischio sulla base dei criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM 2017, come parte della terapia di consolidamento.

Criteri di inclusione

- Pazienti di età < 18 anni (fino a 17 anni e 365 giorni) al giorno della diagnosi
- Leucemia Linfoblastica Acuta di nuova diagnosi
- Leucemia acuta a fenotipo misto (MPAL) di nuova diagnosi che soddisfa uno dei seguenti criteri:
 - ✓ *bilineare o con una popolazione linfoblastica dominante o se esiste un altro ragionevole rationale per trattare il paziente con un regime terapeutico*
 - ✓ *LLA bifenotipica di linea T o B dominante*
- Leucemia Indifferenziata Acuta (AUL) di nuova diagnosi
- Pazienti definiti ad alto rischio sulla base dei seguenti criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM:
 - ✓ *Non raggiungono una remissione completa (CR) al giorno 33*
 - ✓ *Anomalie citogenetiche quali: KMT2A-AFF1 (MLL-AF4), TCF3-HLF (E2A-HLF)*
 - ✓ *Ipodiploidia*
 - ✓ *MRD misurata al giorno 15 mediante citometria a flusso (FCM) $\geq 10\%$ e alterazione genetica ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)*
 - ✓ *Alterazione genetica IKZF1plus e positività alla MRD misurata al time-point 1 (TP1) mediante PCR, o non conclusiva e non positiva per alterazioni quali: ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, riarrangiamenti KMT2A diverso da KMT2A-AFF1*
 - ✓ *MRD misurata mediante PCR al TP1 $\geq 5 \times 10^{-4}$ e positiva $< 5 \times 10^{-4}$ al time-point 2 (TP2)*
 - ✓ *MRD misurata mediante PCR al TP2 $\geq 5 \times 10^{-4}$*
 - ✓ *Pazienti di età <1 anno e qualsiasi riarrangiamento KMT2A (MLL)*

Criteri di esclusione

- LLA cromosoma Philadelphia positiva [BCR-ABL1 o t (9;22) positiva]
- Leucemia bilineare con un sottoinsieme separato sia di blasti non linfoblastici (>10% delle cellule totali) che linfoblastici
- Patologie associate che controindicano il trattamento in accordo con il protocollo AIEOP-BFM 2017

- LLA diagnosticata come seconda neoplasia maligna e precedente chemioterapia e/o radioterapia
- Evidenza di gravidanza o periodo di allattamento

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale:

Fino a nuova determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico

Il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a precursori cellule B nei pazienti pediatrici ad alto rischio prevede:

- 2 cicli di blinatumomab dopo la somministrazione del primo blocco di chemioterapia di consolidamento ad alta intensità, secondo il protocollo AIEOP-BFM 2017;
- ogni ciclo di blinatumomab consiste in 28 giorni di infusione endovenosa continua del farmaco seguiti da un intervallo di 14 giorni senza trattamento (totale 42 giorni) come mostrato nella tabella di seguito riportata.

Paziente pediatrico di nuova diagnosi di LLA-B ad alto rischio		
Ciclo		
<i>Ciclo 1 di consolidamento</i>	Giorni 1-28 <i>15 µg/m²/die</i>	
Intervallo	<i>Giorni 29-42</i>	<i>14 giorni liberi da qualunque trattamento</i>
<i>Ciclo 2 di consolidamento</i>	Giorni 1-28 <i>15 µg/m²/die</i>	
Intervallo	<i>Giorni 29-42</i>	<i>14 giorni liberi da qualunque trattamento</i>

Solo nel caso in cui il midollo di un paziente risulti essere in M3 (≥25 % di blasti leucemici) all'inizio del primo ciclo di blinatumomab, si inizierà il primo ciclo di terapia al dosaggio di 5µg/m²/die per i primi 7 giorni di trattamento per poi aumentare la dose a 15 µg/m²/die nei restanti giorni, fino al completamento del ciclo.

Interruzione del trattamento/modifica della dose

Nella tabella sottostante vengono indicati i casi in cui interrompere la somministrazione o modificare la dose di blinatumomab in rapport al tipo e al grado di tossicità manifestata dal paziente.

Tossicità	Grado*	Azione
Sindrome da rilascio di citochine,	Grado 3	Interrompere blinatumomab fino alla risoluzione, poi riprendere BLINCYTO a 5 mcg/m ² /die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m ² /die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.

sindrome da lisi tumorale	Grado 4	Interrompere definitivamente blinatumomab.
Tossicità neurologica	Convulsione	In caso di convulsione interrompere blinatumomab e procedere come per altre tossicità neurologiche di grado 3. Interrompere definitivamente BLINCYTO se si verifica più di una convulsione.
	Grado 3	Interrompere blinatumomab fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve) e per almeno 3 giorni, quindi riprendere blinatumomab con 5 mcg/m ² /die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m ² /die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta. Per riprendere, pretrattare con una dose da 0.2-0.4 mg/kg di desametasone (dose massima 24 mg). Dopodiché ridurre desametasone gradualmente nell'arco di 4 giorni. Se la tossicità si è manifestata a 5 mcg/m ² /die o impiega più di 7 giorni per risolversi, interrompere definitivamente blinatumomab.
	Grado 4	Interrompere definitivamente BLINCYTO.
Enzimi epatici elevati	Grado 3	Se clinicamente rilevante, interrompere blinatumomab fino a non più del grado 1 (lieve), quindi riprendere BLINCYTO con 5 mcg/m ² /die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m ² /die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Valutare la definitiva interruzione di blinatumomab.
Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti (a giudizio del medico curante)	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve), quindi riprendere blinatumomab con 5 mcg/m ² /die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m ² /die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Valutare la definitiva interruzione di blinatumomab

*Sulla base della versione 4.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) dell'NCI. Il grado 3 è grave e il grado 4 è potenzialmente fatale

Altre condizioni da osservare:

Le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Parametri per il monitoraggio clinico

Si raccomanda il trattamento in regime di ricovero per i primi 7 giorni del primo ciclo di blinatumomab e per i primi 3 giorni del secondo ciclo. In particolare, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico nelle prime 72 ore di trattamento in considerazione dei potenziali eventi avversi legati alla redistribuzione dei linfociti T e alla *cytokine release syndrome* (CRS) causate dalla somministrazione di blinatumomab.

Medici e infermieri esperti in medicina d'urgenza devono essere disponibili per un intervento immediato in caso di complicazioni.

Nei pazienti che ricevono blinatumomab, i rischi più importanti da un punto di vista clinico sono costituiti da: CRS, infezioni, citopenie, disturbi elettrolitici, disturbi del sistema nervoso, pancreatite e tossicità epatica. Per questo motivo, le funzioni d'organo dovrebbe essere strettamente monitorate, sia dal punto di vista clinico che laboratoristico, durante la somministrazione di blinatumomab. In particolare, devono essere monitorato lo stato mentale e le funzioni neurologiche.

Se dopo i primi 7 giorni di trattamento del primo ciclo (e dopo i primi 3 del secondo) le condizioni cliniche del paziente sono buone e stabili, la terapia può essere proseguita in regime ambulatoriale/DH, a condizione che sia assicurato un servizio di emergenza h24 in caso di necessità.

In questo *setting*, è necessario eseguire almeno un controllo clinico e laboratoristico a settimana (vedi Tabella 1).

Tabella 1

Giorno	Emocromo con conta differenziale	Biochimica§	Dosaggio Immunoglobuline	Valutazione midollare
Ciclo 1				
Giorno 1	X	X	X	X
Giorno 2	X	X		
Giorno 15	X	X		
Giorno 22	X	X		
Giorno 29	X	X		X
Ciclo 2				
Giorno 1	X	X		
Giorno 2	X	X		
Giorno 15	X	X		
Giorno 29	X	X	X	X

§ Deve includere enzimi epatici e pancreatici; funzionalità renale, elettroliti, LDH, proteina C-reattiva