

DCI BLINATUMOMABUM

”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 lună 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 lună 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
- Pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%
- 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
- RC (remisiune completă): $\leq 5\%$ blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)
- RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): $\leq 5\%$ blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite $> 50.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 500/\text{mmc}$)
- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcție de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Ciclurile ulterioare	
	Zilele 1 - 7	Zilele 8 - 28	Zilele 29 - 42	Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	5 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)	15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)		15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)	

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

- MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4} . Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
- Pacienții trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
- Majoritatea pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

Doza recomandată (la pacienții cu o greutate corporală de minim 45 kg) este în funcție de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducție Ciclul 1	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2 - 4	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomabum 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 blinatumomabum (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 blinatumomabum (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 blinatumomabum
- 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 blinatumomabum, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masă tumorală mare (blasti leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau $> 15.000/mm^3$ 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 blinatumomabum (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad ^{*)}	Recomandare pentru pacienți cu greutatea > = 45 kg	Recomandare pentru pacienți cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomabum până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare	Se întrerupe Blinatumomabum până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reinițiere, se administrează premedicație cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m ² /zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe
		tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1	tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1
		(ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se	(ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi. Se
		escaladează la 28 mcg/zi după	escaladează la 15 mcg/m ² /zi

		7 zile dacă	după 7 zile
		toxicitatea nu reapare.	dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	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 reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

**)Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.*

Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.

Mod de administrare:

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomabum trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP

Blinatumomabum 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 blinatumomabum la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

- 10 ml/oră pentru durata 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

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.

Doza zilnică recomandată pentru adulți este în funcție de greutatea corporală. 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 (<i>doză fixă</i>)	28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (<i>doză bazată pe SC</i>)	15 mcg/m ² /zi (a nu se depăși 28 mcg/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 blinatumomabum, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter) unele letale; incidența mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG > = 2.
- monitorizarea atentă și tratament prompt

Sindromul de eliberare de citokine

- evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață
- timpul mediu de debut a fost de 2 zile
- monitorizare atentă

Reacțiile de perfuzie

- în general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei
- unii - apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare
- monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament

Sindromul de liză tumorală

- poate fi amenințător de viață
- măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie

Imunizări

- nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament

- datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomabum 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 și continuarea tratamentului la copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 lună se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.”