DCI BLINATUMOMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149, cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

I. INDICAŢIE: LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL) - în monoterapie

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare
- Pacienţii adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament
- Pacienţi adulţi 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%
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă nou diagnosticata, în cursul terapiei de consolidare

III. CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice
- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- Pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puţin în primele 3 zile ale ciclului.
- La pacienţii cu antecedente/prezenţa 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 stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare

– Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, în faza de consolidare, se recomandă internarea cel puţin pentru primele 3 zile ale primului ciclu şi primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.

Doze şi mod de administrare:

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

– Pacienţii 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)
– Pacienţii care au obţinut 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): < = 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)
– RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): < = 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)
– Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcţie 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 depăşi 9 mcg/zi)	15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)		15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 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
– Pacienţii trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducţie 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 pacienţilor răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului şi a riscurilor potenţiale asociate.

Doza recomandată (la pacienţii cu o greutate corporala de minim 45 kg) este în funcţie de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducţie 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

Pacienţilor copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomabum după inducţie şi 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 pacienţilor mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	Greutatea pacienţilor mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)
Zilele 1-28	28 mcg/zi	15 mcg/m^2/zi (a nu se depăşi 28 mcg/zi)

Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

- La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu terapeutic
- La copii şi adolescenţi: 10 mg/m^2 dexametazonă (a nu se depăşi 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/m^2 dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomabum (ciclul 1, ziua 1).
- La adulţi 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 iniţierea 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 şi în timpul tratamentului cu blinatumomabum, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masă tumorală mare (blasti leucemici > = 50 în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):

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

Ajustarea dozelor

- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.

- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depăşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi 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 (excepţie cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea > = 45 kg	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomabum până la rezolvare şi 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 şi 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 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 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 toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creşterea 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
		(uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se	(uşor) 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 reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) 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 (uşor, 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 viaţa pacientului.

Mod de administrare:

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomabum trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor 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 conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.

Doza terapeutică la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m^2/zi sau 15 mcg/m^2/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie 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.

Pacienţii pot urma până la 4 cicluri de tratament de consolidare cu Blinatumomabum.

Doza zilnică recomandată pentru adulţi este în funcţie de greutatea corporală. La pacienţii cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg se administrează o doză fixă, iar la pacienţii care au o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafaţa corporală a pacientului (SC).

Dozele de Blinatumomabum recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B la adulţi 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 depăşi 28 mcg/m^2/zi*)	Interval de 14 zile fără tratament

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

Evenimente neurologice

- au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.
- timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rata mai mare de apariţie la vârstnici
- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice

Infecţii

- la pacienţii cărora li s-a administrat blinatumomabum, s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG > = 2.
- monitorizarea atentă şi tratament prompt

Sindromul de eliberare de citokine

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

Reacţiile de perfuzie

- în general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei
- unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare
- monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament

Sindromul de liză tumorală

- poate fi ameninţător de viaţă
- măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie

Imunizări

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

– datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomabum în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi 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:

Iniţierea și continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.”