



Scheda informativa farmaco: **Blinicyto (blinatumomab) - leucemia linfoblastica acuta, pazienti pediatrici**
Data di redazione: 15.10.2020

Nome commerciale *	Blinicyto																					
Principio attivo *	Blinatumomab																					
Indicazione oggetto di valutazione *	In monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore ad un anno con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19 (CD19+), negativa per il cromosoma Philadelphia (Ph-), in recidiva dopo aver ricevuto almeno due precedenti terapie o in recidiva dopo allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche.																					
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione																					
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. DG/886/2020 GU Serie Generale n.229 del 15-09-2020																					
Ditta produttrice	Amgen																					
ATC e descrizione	L01XC19 - agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali																					
Formulazione	Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione																					
Dosaggio	38,5 µg																					
Posologia	<p>Blinatumomab deve essere somministrato in infusione continua in cicli di 6 settimane (42 giorni), durante le quali deve essere somministrato in infusione continua per 28 giorni, seguiti da 14 giorni di stop.</p> <p>I pazienti possono ricevere fino a 2 cicli di trattamento (INDUZIONE). I pazienti che ottengono una remissione completa (CR/CRh*) dopo 2 cicli di trattamento possono essere sottoposti fino a 3 cicli aggiuntivi (CONSOLIDAMENTO) di terapia, sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale (vedi sotto, criteri esplicitati nella scheda rivalutazione obbligatoria del Registro AIFA).</p> <p>Il dosaggio previsto varia al variare del peso corporeo, secondo il seguente schema</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Peso paziente</th> <th colspan="3">Ciclo 1</th> <th colspan="2">Cicli successivi</th> </tr> <tr> <th>Giorni 1-7</th> <th>Giorni 8-28</th> <th>Giorni 29-42</th> <th>Giorni 1-28</th> <th>Giorni 29-42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pari o superiore a 45 kg (dose fissa)</td> <td>9 mcg/die mediante infusione continua</td> <td>28 mcg/die mediante infusione continua</td> <td rowspan="2">Intervallo di 14 giorni libero da trattamento</td> <td>28 mcg/die mediante infusione continua</td> <td rowspan="2">Intervallo di 14 giorni libero da trattamento</td> </tr> <tr> <td>Inferiore a 45 kg (dose basata sulla BSA)</td> <td>5 mcg/m²/die mediante infusione continua (non superare 9 mcg/die)</td> <td>15 mcg/m²/die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)</td> <td>15 mcg/m²/die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La ricostituzione del farmaco deve essere effettuata secondo quanto indicato in RCP (vedi Allegato 1).</p>	Peso paziente	Ciclo 1			Cicli successivi		Giorni 1-7	Giorni 8-28	Giorni 29-42	Giorni 1-28	Giorni 29-42	Pari o superiore a 45 kg (dose fissa)	9 mcg/die mediante infusione continua	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento	Inferiore a 45 kg (dose basata sulla BSA)	5 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 9 mcg/die)	15 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)	15 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)
Peso paziente	Ciclo 1			Cicli successivi																		
	Giorni 1-7	Giorni 8-28	Giorni 29-42	Giorni 1-28	Giorni 29-42																	
Pari o superiore a 45 kg (dose fissa)	9 mcg/die mediante infusione continua	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento																	
Inferiore a 45 kg (dose basata sulla BSA)	5 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 9 mcg/die)	15 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)		15 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)																		
Meccanismo di azione	Blinatumomab è un anticorpo ingegnerizzato bispecifico delle cellule T (BiTE, Bispecific T-cell Engager) che si lega in maniera specifica all'antigene CD19 espresso sulla superficie delle cellule della linea B e all'antigene CD3 espresso sulla superficie delle cellule T. Attraverso tali interazioni, blinatumomab funge da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T e la cellula tumorale, rilasciando enzimi																					



	proteolitici che vanno ad uccidere sia le cellule bersaglio proliferanti sia quelle a riposo.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	no
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	no
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile. Uso riservato agli ospedali, alle cliniche e alle case di cura. Vietata la vendita al pubblico (OSP).
Nota AIFA *	no
PT/PHT *	no
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	38,5 µg, 1 fl - euro 2.826,08
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio su prezzo ex factory alle strutture pubbliche del SSN o private accreditate Eliminazione <i>Payment by results</i> vigente Sì
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti pediatrici; - LLA Ph-, CD19+, recidivata/refrattaria; - % blasti nel midollo osseo >5%; - performance status: Lansky >50 (se età <16); Karnofsky >50 (se età >16); <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti in recidiva post-allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche che presentino GvHD acuta o cronica estesa; - riarrangiamento BCR-ABL1; - non è stata esclusa la presenza di una leucemia bifenotipica/biclonale; - non è stata esclusa la presenza di una leucemia linfoblastica B a cellule mature (linfoma/leucemia di Burkitt); - vaccinazione con vaccini virali vivi nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia; - non è stato eseguito un esame neurologico per valutare clinicamente la presenza di segni o sintomi di eventi neurologici. <p>Rivalutazione obbligatoria: prevista dopo i primi 2 cicli (induzione). Il trattamento deve essere interrotto, con compilazione della Scheda di Fine trattamento, se si rileva una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • midollo osseo ipoplasico o aplasico privo di blasti (AM), ovvero: <ul style="list-style-type: none"> (i) blasti midollari ≤5% (ii) nessuna evidenza di malattia (iii) recupero ematologico insufficiente (PLT≤50.000/µL e/o ANC≤500/µL) • risposta parziale, ovvero: blasti midollari 6-25%, con riduzione ≥50% rispetto al basale • non responder.
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì In adulti: • LLA da precursori delle cellule B, CD19+, Ph-, recidivante o refrattaria



	<p>Centri: I livello rete per farmaci onco-ematologici [vedi Elenco Centri, Allegato A al Decreto n 55 del 18.06.2020]</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLA da precursori delle cellule B, CD19+, Ph-, in remissione completa in presenza di malattia minima residua (MRD+) – Nuova indicazione Centri: in via di individuazione, vedi Scheda istruttoria a parte
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</p>	<p>Sì</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAR-T: Kymriah®(Tisagenlecleucel) trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di età LLA refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva (a prescindere dallo stato di Ph) Centro: UOC Ematologia Vicenza - Azienda ULSS n. 8 Berica <p>[vedi Elenco Centri, Allegato A al Decreto n 55 del 18.06.2020]</p>
<p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>Sì</p> <p>La rete regionale dell'oncoematologia pediatrica (Deliberazione n. 145/CR del 14 ottobre 2014)</p> <p>Il Centro di coordinamento della Rete, ha sede presso l'Azienda Ospedaliera di Padova.</p> <p>Le Unità di Oncoematologia Pediatrica (UOP) sono distinte in:</p> <p>Il livello: sono rappresentate dalle Unità Complesse di Oncoematologia Pediatrica, in grado di garantire una effettiva attività integrata, in considerazione della presenza di chirurgia pediatrica, terapia intensiva pediatrica e servizi di radioterapia con specifiche competenze in ambito pediatrico e sono individuate presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e presso l'Azienda Ospedaliera Integrata di Verona.</p> <p>I livello: UOC di Pediatria dell'Ospedale di Treviso, di Vicenza e di Mestre.</p> <p>Nodi della rete di Oncoematologia Pediatrica: tutte le altre unità complesse di pediatria dotate di posti letto di degenza</p>
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>no</p>
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>no</p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto</p>	<p>A livello regionale, i nuovi casi di LLA/anno in pz pediatrici sono circa 34 (registro Tumori Veneto). I casi attesi da avviare a trattamento con blinatumomab per la nuova indicazione, considerando l'utilizzo in fase sperimentale ad oggi, dovrebbero essere un massimo di 5-10/anno.</p>
<p>Place in therapy</p>	<p>Nel setting avanzato, le terapie ad oggi specificatamente indicate sono blinatumomab e la CAR-t.</p>
<p>Analisi dei costi</p>	<p>Vedi Allegato 2</p>



Allegato 1 – Schema per la ricostituzione di blinatumomab in base sia al peso corporeo del paziente, sia all'intervallo di cambio sacca (da RCP)

Tabella 7. Per pazienti con peso pari o superiore a 45 kg: volume di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, soluzione (stabilizzante) e BLINCYTO ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)			250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)
Soluzione (stabilizzante)			5,5 mL
Dose	Durata dell'infusione	Velocità di infusione	BLINCYTO ricostituito (numero di confezioni)
9 mcg/die	24 ore	10 mL/ora	0,83 mL (1)
	48 ore	5 mL/ora	1,7 mL (1)
	72 ore	3,3 mL/ora	2,5 mL (1)
	96 ore	2,5 mL/ora	3,3 mL (2)
28 mcg/die	24 ore	10 mL/ora	2,6 mL (1)
	48 ore	5 mL/ora	5,2 mL (2)
	72 ore	3,3 mL/ora	8 mL (3)
	96 ore	2,5 mL/ora	10,7 mL (4)

Tabella 2. Per pazienti con peso inferiore a 45 kg: volumi di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, soluzione (stabilizzante) e BLINCYTO ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione per dose da 5 mcg/m²/die

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)				250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)		
Soluzione (stabilizzante)				5,5 mL		
Dose	Durata dell'infusione	Velocità di infusione	BSA (m ²)	BLINCYTO ricostituito (numero di confezioni)		
5 mcg/m ² /die	24 ore	10 mL/ora	1,50 - 1,59	0,70 mL (1)		
			1,40 - 1,49	0,66 mL (1)		
			1,30 - 1,39	0,61 mL (1)		
			1,20 - 1,29	0,56 mL (1)		
			1,10 - 1,19	0,52 mL (1)		
			1,00 - 1,09	0,47 mL (1)		
			0,90 - 0,99	0,43 mL (1)		
			0,80 - 0,89	0,38 mL (1)		
			0,70 - 0,79	0,33 mL (1)		
			0,60 - 0,69	0,29 mL (1)		
			0,50 - 0,59	0,24 mL (1)		
			0,40 - 0,49	0,20 mL (1)		
			48 ore	5 mL/ora	1,50 - 1,59	1,4 mL (1)
					1,40 - 1,49	1,3 mL (1)
					1,30 - 1,39	1,2 mL (1)
					1,20 - 1,29	1,1 mL (1)
	1,10 - 1,19	1,0 mL (1)				
	1,00 - 1,09	0,94 mL (1)				
	0,90 - 0,99	0,85 mL (1)				
	0,80 - 0,89	0,76 mL (1)				
	0,70 - 0,79	0,67 mL (1)				
	0,60 - 0,69	0,57 mL (1)				
	0,50 - 0,59	0,48 mL (1)				
	0,40 - 0,49	0,39 mL (1)				
	72 ore	3,3 mL/ora			1,50 - 1,59	2,1 mL (1)
					1,40 - 1,49	2,0 mL (1)
					1,30 - 1,39	1,8 mL (1)
					1,20 - 1,29	1,7 mL (1)
			1,10 - 1,19	1,6 mL (1)		
			1,00 - 1,09	1,4 mL (1)		
			0,90 - 0,99	1,3 mL (1)		
			0,80 - 0,89	1,1 mL (1)		
			0,70 - 0,79	1 mL (1)		
			0,60 - 0,69	0,86 mL (1)		
			0,50 - 0,59	0,72 mL (1)		
			0,40 - 0,49	0,59 mL (1)		
			96 ore	2,5 mL/ora	1,50 - 1,59	2,8 mL (1)
					1,40 - 1,49	2,6 mL (1)
					1,30 - 1,39	2,4 mL (1)
					1,20 - 1,29	2,3 mL (1)
	1,10 - 1,19	2,1 mL (1)				
	1,00 - 1,09	1,9 mL (1)				
	0,90 - 0,99	1,7 mL (1)				
	0,80 - 0,89	1,5 mL (1)				
	0,70 - 0,79	1,3 mL (1)				
	0,60 - 0,69	1,2 mL (1)				
	0,50 - 0,59	0,97 mL (1)				
	0,40 - 0,49	0,78 mL (1)				

Tabella 2. Per pazienti con peso inferiore a 45 kg: volumi di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, soluzione (stabilizzante) e BLINCYTO ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione per dose da 5 mcg/m²/die

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)				250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)		
Soluzione (stabilizzante)				5,5 mL		
Dose	Durata dell'infusione	Velocità di infusione	BSA (m ²)	BLINCYTO ricostituito (numero di confezioni)		
5 mcg/m ² /die	24 ore	10 mL/ora	1,50 - 1,59	0,70 mL (1)		
			1,40 - 1,49	0,66 mL (1)		
			1,30 - 1,39	0,61 mL (1)		
			1,20 - 1,29	0,56 mL (1)		
			1,10 - 1,19	0,52 mL (1)		
			1,00 - 1,09	0,47 mL (1)		
			0,90 - 0,99	0,43 mL (1)		
			0,80 - 0,89	0,38 mL (1)		
			0,70 - 0,79	0,33 mL (1)		
			0,60 - 0,69	0,29 mL (1)		
			0,50 - 0,59	0,24 mL (1)		
			0,40 - 0,49	0,20 mL (1)		
			48 ore	5 mL/ora	1,50 - 1,59	1,4 mL (1)
					1,40 - 1,49	1,3 mL (1)
					1,30 - 1,39	1,2 mL (1)
					1,20 - 1,29	1,1 mL (1)
	1,10 - 1,19	1,0 mL (1)				
	1,00 - 1,09	0,94 mL (1)				
	0,90 - 0,99	0,85 mL (1)				
	0,80 - 0,89	0,76 mL (1)				
	0,70 - 0,79	0,67 mL (1)				
	0,60 - 0,69	0,57 mL (1)				
	0,50 - 0,59	0,48 mL (1)				
	0,40 - 0,49	0,39 mL (1)				
	72 ore	3,3 mL/ora			1,50 - 1,59	2,1 mL (1)
					1,40 - 1,49	2,0 mL (1)
					1,30 - 1,39	1,8 mL (1)
					1,20 - 1,29	1,7 mL (1)
			1,10 - 1,19	1,6 mL (1)		
			1,00 - 1,09	1,4 mL (1)		
			0,90 - 0,99	1,3 mL (1)		
			0,80 - 0,89	1,1 mL (1)		
			0,70 - 0,79	1 mL (1)		
			0,60 - 0,69	0,86 mL (1)		
			0,50 - 0,59	0,72 mL (1)		
			0,40 - 0,49	0,59 mL (1)		
			96 ore	2,5 mL/ora	1,50 - 1,59	2,8 mL (1)
					1,40 - 1,49	2,6 mL (1)
					1,30 - 1,39	2,4 mL (1)
					1,20 - 1,29	2,3 mL (1)
	1,10 - 1,19	2,1 mL (1)				
	1,00 - 1,09	1,9 mL (1)				
	0,90 - 0,99	1,7 mL (1)				
	0,80 - 0,89	1,5 mL (1)				
	0,70 - 0,79	1,3 mL (1)				
	0,60 - 0,69	1,2 mL (1)				
	0,50 - 0,59	0,97 mL (1)				
	0,40 - 0,49	0,78 mL (1)				

Allegato 2. Analisi dei costi di blinatumomab

peso ≥ 45 kg: Considerando gli intervalli di cambio sacca, c'è un leggero risparmio nella quantità di farmaco utilizzato nel primo ciclo di induzione se si allestiscono sacche della durata di 72 o 96 ore.

	Intervallo di cambio sacca	INDUZIONE			CONSOLIDAMENTO			INDUZIONE + CONSOLIDAMENTO ipotizzando che il paziente effettui il numero max di cicli previsti (2 induzione + 3 consolidamento)		
		N. flaconcini per ciclo	Costo* farmaco per ciclo, €	n. max cicli	N. flaconcini per ciclo	Costo* farmaco per ciclo, €	Totale	n.- flaconcini tot	Costo farmaco, €	n cicli tot
BLINA	Ogni 24 ore	ciclo 1: 28 ciclo 2: 28	62.845	2	28	62.845	3	140	314.226	5
	Ogni 48 ore	ciclo 1: 25 ciclo 2: 28	ciclo 1: 56.112 ciclo 2: 62.845	2			3	137	307.493	5
	Ogni 72 ore	ciclo 1: 24 ciclo 2: 28	ciclo 1: 53.867 ciclo 2: 62.845	2			3	136	305.248	5
	Ogni 96 ore	ciclo 1: 24 ciclo 2: 28	ciclo 1: 53.867 ciclo 2: 62.845	2			3	136	305.248,29	5

peso < 45 kg: è stato considerato un paziente pediatrico con area superficie corporea pari a 0,4 m², cui è associato il consumo minimo di farmaco (secondo Tabelle riportate in Allegato 1).

All'aumentare della superficie corporea, aumenta la dose di farmaco richiesta, tuttavia non si può eccedere quanto previsto per i pazienti con peso corporeo pari o superiore a 45 kg. Pertanto, i costi associati alla terapia per pazienti con peso corporeo ≥ 45 kg può essere visto come un limite massimo di costo raggiungibile.

Per pazienti con ridotta superficie corporea, il quantitativo di farmaco si minimizza, permettendo di consumare sempre 1 sola fiala per sacca. In questo caso, aumentando i livelli di cambio sacca, il numero complessivo di sacche diminuisce, così come il numero di flaconcini consumati e quindi i costi complessivi.

	Intervallo di cambio sacca	INDUZIONE			CONSOLIDAMENTO			INDUZIONE + CONSOLIDAMENTO ipotizzando che il paziente effettui il numero max di cicli previsti (2 induzione + 3 consolidamento)		
		N. flaconcini per ciclo	Costo* farmaco per ciclo, €	n. max cicli	N. flaconcini per ciclo	Costo* farmaco per ciclo, €	Totale	n.- flaconcini tot	Costo farmaco, €	n cicli tot
BLINA	Ogni 24 ore	ciclo 1: 28 ciclo 2: 28	62.845	2	28	62.845	3	140	314.226	5
	Ogni 48 ore	ciclo 1: 15 ciclo 2: 14	ciclo 1: 33.667 ciclo 2: 31.423	2	14	31.423	3	71	159.358	5
	Ogni 72 ore	ciclo 1: 10 ciclo 2: 10	ciclo 1: 22.445 ciclo 2: 22.445	2	10	22.445	3	50	112.223	5
	Ogni 96 ore	ciclo 1: 8 ciclo 2: 7	ciclo 1: 17.956 ciclo 2: 15.711	2	7	15.711	3	36	80.801	5

*I costi del farmaco sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di sconti negoziati e di sconti derivanti dall'applicazione degli accordi negoziali, ma al lordo di IVA 10%.