

Informativa farmaco Tecartus + Blincyto – LLA

Data di redazione: 30-01-2024

N. Istruttoria	2024-1	2024-2
Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale	TECARTUS	BLINCYTO
Principio attivo	Brexucabtagene autoleucel	Blinatumomab
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a ventisei anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria	In monoterapia per il trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19. I pazienti con LLA da precursori delle cellule B positiva per il cromosoma Philadelphia devono non aver risposto al trattamento con almeno 2 inibitori della tirosin chinasi (TKI) e non devono avere opzioni di trattamento alternative
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica	
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 706/2023 GU n. 283 del 04-12-23	Determina n. 653/2023 GU n.256 del 02-11-2023
Ditta produttrice	Gilead Sciences Srl	Amgen
ATC e descrizione	L01X06 Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori Terapia cellulare e genica	L01FX07 Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori – coniugato farmaco-anticorpo
Formulazione	dispersione cellule per infusione	concentrato e soluzione per infusione
Dosaggio	0,4 – 2 × 10 ⁸ cellule dispersione per infusione (1 o più sacche)	38,5 mcg
Posologia	La dose target è di 1 × 10 ⁶ cellule T CAR-positive vitali per kg di peso corporeo, con un massimo di 1 × 10 ⁸ cellule T CAR-positive vitali per i pazienti con peso ≥ 100 kg.	Allegato 1
Meccanismo di azione	Tecartus è un medicinale contenente cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere il recettore chimerico per l'antigene (CAR) che riconosce l'antigene CD19, espresso sulla superficie delle cellule B tumorali e normali. A seguito del legame alle cellule target che esprimono l'antigene CD19 da parte delle cellule T CAR anti-CD19, il dominio co-stimolatore CD28 e il dominio di segnalazione CD3-zeta attivano le cascate di segnalazione a valle, che inducono l'attivazione delle cellule T, la proliferazione, l'acquisizione di funzioni effettrici e la secrezione di citochine e chemochine infiammatorie. Questa serie di eventi induce la morte delle cellule che esprimono l'antigene CD19. <i>Visto RCP</i>	Anticorpo bispecifico che si lega in maniera specifica a CD19 espresso sulla superficie delle cellule della linea B e al CD3 espresso sulla superficie delle cellule T. 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. <i>Visto RCP</i>

Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Innovatività piena		Non valutato ai fini innovatività
	Valutazione innovatività AIFA		
	Bisogno terapeutico	<i>moderato</i>	
	Valore terapeutico aggiunto	<i>importante</i>	
	Qualità delle prove	<i>moderato</i>	
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Si		No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H		H
Classificazione ai fini della fornitura	OSP - utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle regioni secondo i criteri minimi stabiliti dall'Agenzia italiana del farmaco, su parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, affiancati alle autorizzazioni previste per legge.		OSP
Nota AIFA	No		No
PT/PHT	No		No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	0,4 – 2 × 10 ⁹ cellule dispersione per infusione EV, 1 sacca da 68 mL –360.000 €		38,5 mcg, 1fl - € 2.826,08
Ulteriori condizioni negoziali	<ul style="list-style-type: none"> Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate. Cessione gratuita dei prodotti fuori specifica e pagamento all'infusione. 		<ul style="list-style-type: none"> Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Si,</p> <p>Principali criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> età: >=26 anni LLA a cellule B refrattaria o in recidiva Se il paziente ha subito precedente allotrapianto, devono essere trascorsi almeno 100 giorni dal trapianto e almeno 4 settimane dal termine della terapia immunosoppressiva e deve essere assente GVHD espressione CD19, accertata mediante citofluorimetria midollo o sangue periferico blasti midollari >5% ECOG PS: 0-1 <p>Principali criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi. Precedente CAR-T coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale (SNC) definito come CNS-2 con presenza di sintomi neurologici, oppure CNS-3 <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Richieste farmaco (RF): unica – vedi Allegato 2 Rivalutazione obbligatoria: RIV obbligatoria al tempo 0 (infusione), a 6 		<p>Si</p> <p>Principali criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> età: >=18 anni LLA Ph+, recidivata refrattaria dopo fallimento di almeno 2 TKI presenza riarrangiamento BCR-ABL1 espressione CD19, confermata da esame immunofenotipico/istologico blasti midollari >5% assenza di opzioni alternative di trattamento per il paziente utilizzo in linee 2+ <p>Principali criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnosi di leucemia bifenotipica/biclonale metastasi sistema nervoso centrale senza risoluzione dell'infiltrazione leucemica a livello del sistema nervoso centrale prima dell'inizio del trattamento con blinatumomab vaccinazione con vaccini virali vivi nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia <p>Altro</p> <ul style="list-style-type: none"> Richieste farmaco (RF):

	(+180 giorni), 12 (+365 giorni) e 18 mesi (+545) dall'infusione. In caso di decesso, <ul style="list-style-type: none"> • compilare la scheda di fine trattamento. 	- durata 6 settimane (4 di trattamento + 2 di riposo) - max 5 RF • Rivalutazione obbligatoria: dopo 2 cicli
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?	Linfoma a cellule mantellari UOC Ematologia Vicenza ULSS 8 UOC Ematologia AOVR DDR n. 56/2022	LLA Ph- in adulti - recidivante/refrattaria -con malattia minima residua in prima remissione Centri I livello DDR n. 65 e 34/2017 e n. 131/2020 LLA in pazienti pediatriche UOC Oncoematologia Pediatrica AOVR UOC Oncoematologia Pediatrica AOPD DDR n. 131/2020 e n. 151/2022
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Altri farmaci per LLA: Inotuzumab – I livello (DDR n. 82/2018) Ponatinib – I+II livello (DDR n. 65/2017 e 228/2014)	
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Sì, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017 e n. 20 del 17.02.2022)	
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Sì, - certificazione del centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU; - accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità' clinica, unità di raccolta ed unità di processazione; - disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione.	No
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? (parere sulla necessità di aggiornamento)	No	No
Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?	Le modalità di utilizzo sono illustrate in Allegato 2 . Viste le peculiarità della gestione della terapia, come per tutte le CAR-T, la somministrazione avverrà in regime di ricovero.	Vedi Allegato 1
Sintesi degli studi registrativi	ZUMA-3 Studio fase I/II a singolo braccio, con controllo storico. Età mediana 40,0 anni; N. mediano linee terapia precedenti: 2 47% pz con 3 o più linee di terapia precedente. La parte di riferimento dello studio ZUMA-3 è la fase 2, in cui tutti i soggetti (n=55) sono stati trattati con un target di 1×10^6 cellule T vitali CAR-positive per kg di peso corporeo dopo il completamento di una chemioterapia di condizionamento (ciclofosfamida 900 mg/m ² in d-2, fludarabina 25 mg/m ² in d-4, d-3 e d-2).	ALCANTARA Studio di fase II a singolo braccio con endpoint di risposta (N=55) Risposta completa/completa ematologica: 35,6% OS mediana. 9,0 mesi

Treatment group	mITT	FAS
Number of subject	N=55	N=71
OCR (CR+CRi), n(%)	39 (70.9%)	39 (54.9%)
95% CI	(57%, 82%)	(43%, 67%)
CR, n(%)	31 (56.4%)	31 (43.7%)
95% CI	<variability>	(43%, 56%)
CRi, n(%)<endpoint> (<statistic>)	8 (14.5%)	8 (11.3%)
95% CI	(6%, 27%)	(5%, 21%)
FAS: tutti soggetti arruolati in fase II mITT: tutti soggetti trattati in fase II		
Principali comparatori	Allegati 3 e 4	
Place in therapy <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	Allegato 3	
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<5 pazienti	<5 pazienti
Indicazioni della CTRF		
L'utilizzo in regime di rimborsabilità dei farmaci prevede il corretto utilizzo dei rispettivi Registri AIFA. In particolar modo, nel caso della CAR-T, è importante allineare l'apertura del Registro al momento dell'ordine del farmaco (Allegato 2,3). La CTRF ricorda poi che per blinatumomab è sì raccomandato il ricovero in fase di inizio, almeno per i primi 9 giorni del primo ciclo e per i primi 2 giorni del secondo ciclo.		

Allegato 1 – Posologia di Blinatumomab (visto RCP)

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)	

Modalità d'uso secondo RCP

Il trattamento deve essere iniziato sotto la direzione e la supervisione di medici esperti nel trattamento delle malattie ematologiche maligne. Ai pazienti trattati con BLINCYTO devono essere forniti l'opuscolo educativo per pazienti e assistenti domiciliari e la scheda paziente.

Per il trattamento della LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria si raccomanda il ricovero in fase di inizio, almeno per i primi 9 giorni del primo ciclo e per i primi 2 giorni del secondo ciclo.

Per il trattamento della LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva e negativa per il cromosoma Philadelphia si raccomanda il ricovero almeno per i primi 3 giorni del primo ciclo e per i primi 2 giorni dei cicli successivi.

Per i pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, si raccomanda il ricovero almeno per i primi 3 giorni del ciclo.

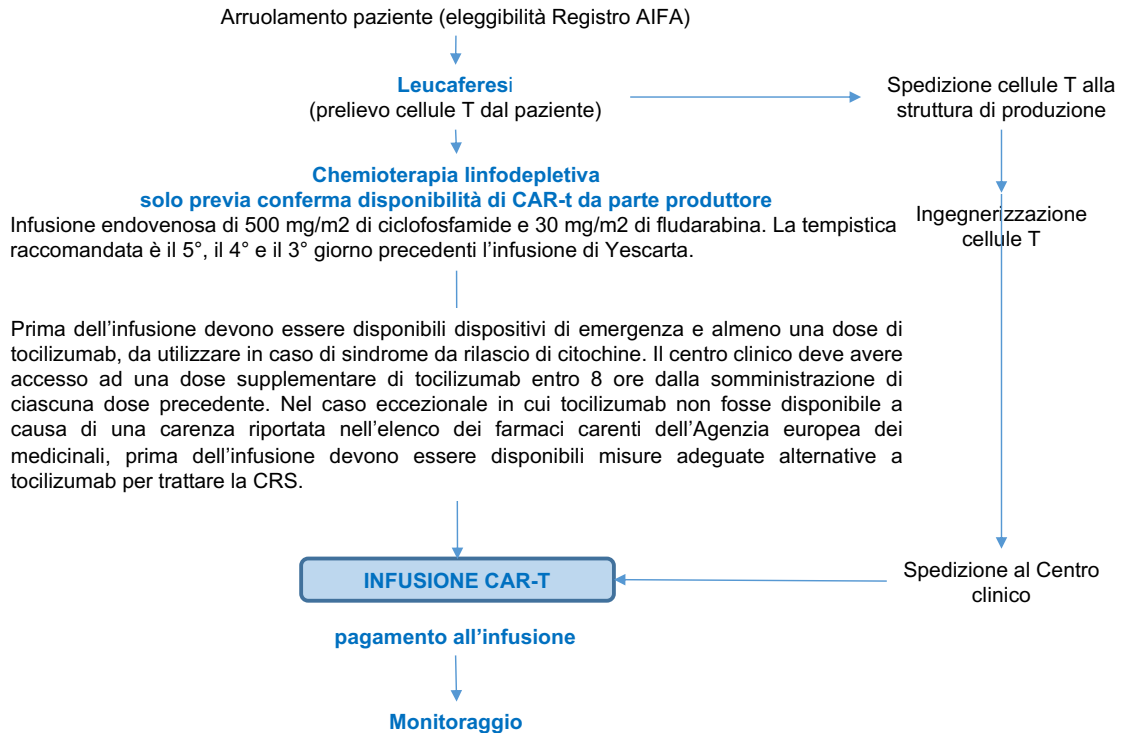
In pazienti con storia o presenza di patologie del sistema nervoso centrale (SNC) clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4) si raccomanda il ricovero per almeno i primi 14 giorni del primo ciclo. Nel secondo ciclo, si raccomanda il ricovero per un minimo di 2 giorni e la valutazione clinica deve essere basata sulla tollerabilità a BLINCYTO nel primo ciclo. Si deve prestare cautela in quanto sono stati osservati casi di manifestazione tardiva dei primi eventi neurologici.

Per l'inizio e la ripresa di tutti i cicli successivi (ad es., se il trattamento viene interrotto per 4 o più ore) si raccomanda la supervisione di un operatore sanitario o il ricovero.

Preparazione farmaco

Seguire le indicazioni al paragrafo 6.6 dell'RCP, al fine di ottimizzare il consumo di farmaco.

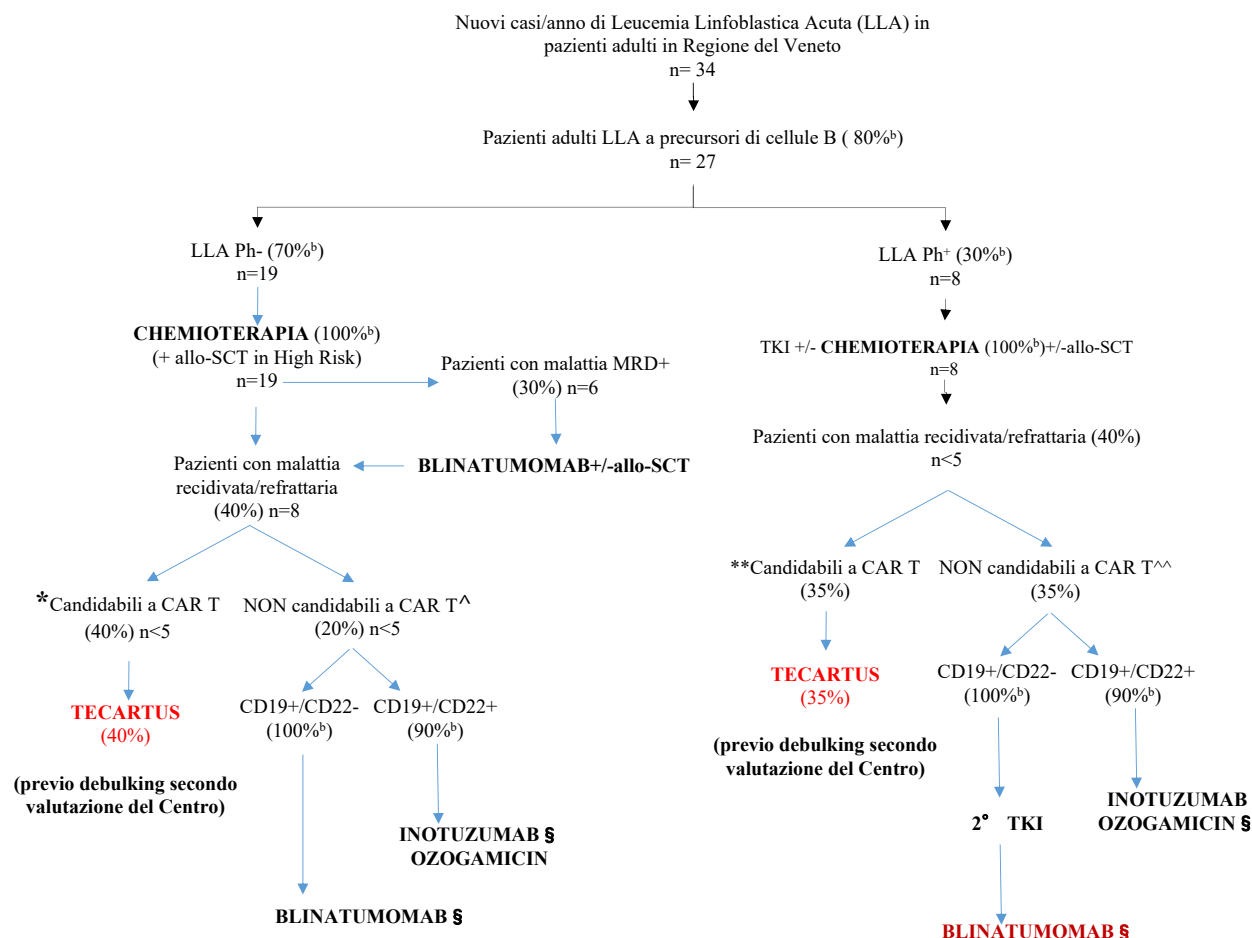
Allegato 2. Modalità di utilizzo della CAR-T (visti Registro AIFA e RCP)



Nei primi 10 giorni dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati quotidianamente per identificare segni e sintomi di potenziale CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i primi 10 giorni successivi all'infusione o alla comparsa dei primi segni o sintomi di CRS e/o eventi neurologici. I pazienti devono essere istruiti a rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

RIV obbligatoria (Registro AIFA) al tempo 0 (infusione), a 6 (+180 giorni), 9 (+270 giorni), 12 (+365 giorni) e 18 mesi (+545) dall'infusione. In caso di paziente non rivalutabile (ad esempio perso al follow-up o deceduto) compilare la scheda di fine trattamento.

Allegato 3. Place in therapy (sentiti Clinici riferimento REV)



*- Refrattari (ovvero pazienti che non riescono ad ottenere una remissione)

- pz alla prima recidiva e non candidabili a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-SCT) che in corso di bridging Therapy raggiungano una CR2

- recidivati/refrattari post-I allo-SCT (casi selezionati)

[^] esclusi pazienti che vengono sottoposti ad allo-SCT in CR2 (40% circa) n=3

§ preferibilmente INOTUZUMAB in High burden (CB \geq 50% BM) se CD22+,

Blinatumomab in low-burden (CB<50%) se CD19+ e se non eseguito prima per MRD+ o per trial

** Dopo almeno 2 TKI o intolleranza a TKI: refrattari o pz alla prima recidiva e non candidabili a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-SCT) che in corso di bridging Therapy raggiungano una CR2,

- Recidiva post-I allo-SCT che abbiano già fatto 2 TKI o siano intolleranti a TKI (casi selezionati)

^{^^} esclusi pazienti che vengono sottoposti ad allo-SCT in CR2 (30-40% circa) n=1

N.B. i pazienti recidivati o refrattari dopo Tecartus, se ritenuti idonei, possono essere avviati ad allo-SCT.

Trial attivi da considerare tra le opzioni nel percorso di cura del paziente:

Per LLA Ph+: in prima linea GIMEMA 2820 età \geq 18 (no upper limit) Ponatinib+Blinatumomab vs Chemioterapia+Imatinib (presso Centro Venezia-Mestre e Verona)

Per Ph-: in prima linea Golden Gate età \geq 55 o >40 con comorbidità (no upper limits); Blinatumomab+low intensity chemotherapy vs standard of care (GMALL o HyperCVAD regimen) (presso Centro Venezia-Mestre e Verona)

Per Ph-/Ph-like: in prima linea GIMEMA 2922; Età 18-65; Ponatinib+CHT (protocollo GIMEMA 1913 senza Asparaginasi) (presso Centro Venezia-Mestre e Verona)