

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BLINCYTO 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu.

Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań końcowe stężenie blinatumomabu wynosi 12,5 mikrograma/ml.

Blinatumomab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.

BLINCYTO proszek (proszek do sporządzania koncentratu): proszek barwy białej lub białawej.

Roztwór stabilizujący: bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór o wartości pH 7,0.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy BLINCYTO jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane.

Na początku leczenia zaleca się hospitalizację pacjenta w ciągu co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu.

Zaleca się, aby pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości lub występują obecnie klinicznie istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4), hospitalizować przez co najmniej 14 dni pierwszego cyklu leczenia. Zaleca się hospitalizację trwającą co najmniej 2 dni podczas drugiego cyklu leczenia. Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia produktem BLINCYTO podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów podczas drugiego cyklu leczenia stwierdzono późne występowanie pierwszych zaburzeń neurologicznych.

Zaleca się, aby wszystkie kolejne cykle leczenia były rozpoczynane lub wznawiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu.

Worki infuzyjne z produktem BLINCYTO należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin. Patrz sposób podawania.

### Dawkowanie

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia.

Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR/CRh\*), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zalecana dawka (dla pacjentów ważących co najmniej 45 kg):

Cykl 1.		2-tygodniowa przerwa w leczeniu (dni 29. - 42.)	Cykl 2. i cykle następne (dni 1. - 28.)
Dawka początkowa Dni 1. - 7.	Następna dawka Dni 8. - 28.		
9 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji	28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji		28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji

### *Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków*

Deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia.

Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym.

### *Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi*

U pacjentów, u których odsetek białczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosi  $\geq 50\%$  lub liczba białczkowych komórek blastycznych we krwi obwodowej jest  $> 15\ 000/\text{mikrolitr}$ , należy zastosować deksametazon (w dawce nie większej niż 24 mg/dobę).

### *Dostosowanie dawki*

W stosownych przypadkach należy rozważyć czasowe lub całkowite przerwanie podawania produktu BLINCYTO, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności (patrz punkt 4.4): zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności.

Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie,

wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, chyba że w tabeli poniżej podano inne zalecenia.

<b>Objawy toksyczności</b>	<b>Stopień*</b>	<b>Działanie</b>
Zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie BLINCYTO w dawce 9 µg/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 µg/dobę.
	Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
Objawy neurotoksyczności	Drgawki	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, jeśli wystąpi więcej niż jeden napad drgawek.
	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 µg/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 µg/dobę. W przypadku wznowienia leczenia należy zastosować premedykację deksametazonem w dawce 24 mg, zmniejszanej stopniowo po 4 dniach. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły w czasie stosowania dawki 9 µg/dobę lub nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
	Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Stopień 3.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 µg/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 µg/dobę.
	Stopień 4.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu BLINCYTO.
Inne znaczące klinicznie (według oceny lekarza prowadzącego) działania niepożądane	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 µg/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 µg/dobę.
	Stopień 4.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu BLINCYTO.

\*Na podstawie klasyfikacji stopnia ciężkości wg Powszechnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.0. Objawy stopnia 3. są ciężkie, a stopnia 4. groźne dla życia.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), patrz punkt 5.1. Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u dzieci i młodzieży.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

**Ważne informacje: nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń w kierunku krwiobiegu pacjenta ze względu na możliwość nieumyślnego podania bolusa produktu BLINCYTO. BLINCYTO należy podawać przez oddzielny kanał w cewniku.**

Instrukcja dotycząca postępowania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Roztwór do infuzji BLINCYTO podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin.

Roztwór do infuzji BLINCYTO musi być podawany przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 mikrometra.

Lek w dawce terapeutycznej 9 µg/dobę lub 28 µg/dobę należy podać pacjentowi we wlewie dożylnym, wstrzykując całą objętość roztworu do infuzji BLINCYTO wynoszącą 240 ml z jedną z 4 wymienionych niżej stałych prędkości i w dostosowanym do niej czasie:

- 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin
- 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin
- 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin
- 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu BLINCYTO nie zmienia się.

### *Zmiana worków infuzyjnych*

Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem BLINCYTO.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

U pacjentów z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje, pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia.

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania BLINCYTO u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem BLINCYTO po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem BLINCYTO wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.

#### Zakażenia

U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu

wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone.

Pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

### Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień  $\geq 4$ .) u pacjentów otrzymujących BLINCYTO (patrz punkt 4.8).

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu BLINCYTO. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń.

Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) i zespół przesiąkania włóściczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) (np. niedociśnienie, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z zespołem przesiąkania włóściczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano histiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS).

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.8). Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem BLINCYTO (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową, zalecaną w punkcie 4.2.

W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

### Zespół rozpadu guza

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień  $\geq 4$ .) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących BLINCYTO.

Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem BLINCYTO, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopurynol lub rasburykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza,

kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

#### Neutropenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów otrzymujących BLINCYTO obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania produktu BLINCYTO w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Leczenie produktem BLINCYTO wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności przerwania ani zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu BLINCYTO należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki.

Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

#### Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane.

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, patrz punkt 4.8.



## Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem BLINCYTO, w trakcie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego (patrz punkt 4.6).

## Zapobieganie ciąży

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem BLINCYTO i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

## Błędne podanie leku

Podczas leczenia produktem BLINCYTO zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstrukcji i rozcieńczania) oraz podawania leku (patrz punkt 4.2).

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy dostarcza mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w trakcie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że „w zasadzie nie zawiera sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji. Wyniki badań *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazują na to, że blinatumomab nie wpływa na aktywność enzymów układu CYP450.

W ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia produktem BLINCYTO obserwuje się krótkotrwałe uwalnianie cytokin, które mogą hamować aktywność enzymów układu CYP450. U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze będące substratami CYP450 i nośnika o wąskim indeksie terapeutycznym należy w tym czasie monitorować występowanie objawów niepożądanych (np. po podaniu warfaryny) albo stężenie leku (np. cyklosporyny). W razie potrzeby należy dostosować dawkę przyjmowanego jednocześnie produktu leczniczego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem blinatumomabu na rozrodczość. W badaniu nad toksycznym wpływem na zarodek i płód, przeprowadzonym u myszy wykazano, że zastosowany w badaniu mysi substytut cząsteczki przenikał przez łożysko i nie wywierał działania embriotoksycznego ani teratogennego (patrz punkt 5.3). U ciężarnych myszy obserwowano oczekiwane zmniejszenie liczby komórek B i T, jednakże nie badano u płodów działań hematologicznych.

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

Blinatumomab nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

W przypadku ekspozycji w okresie ciąży, można oczekiwać, że u niemowląt dojdzie do niedoboru limfocytów B spowodowanego farmakologicznymi właściwościami produktu. W konsekwencji należy skontrolować u noworodków liczbę limfocytów B, a podanie szczepionek zawierających żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba limfocytów B powróci do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

#### Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność. W trwających 13 tygodni badaniach toksyczności u myszy prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano niekorzystnego wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Blinatumomab wywiera poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą wystąpić: splątanie i dezorientacja, zaburzenia równowagi i koordynacji, ryzyko napadów drgawkowych oraz zaburzenia świadomości (patrz punkt 4.4). Ze względu na możliwość występowania zaburzeń neurologicznych pacjenci otrzymujący blinatumomab powinni w czasie podawania leku powstrzymać się od wykonywania niebezpiecznych prac i czynności, takich jak prowadzenie pojazdów albo obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn. Pacjentów należy bezwzględnie poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu fazy II (n = 189) u osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (29,6%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (11,6%), zaburzenia neurologiczne (11,6%), zespół uwalniania cytokin (2,4%) i zespół rozpadu guza (0,9%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zakażenia (63,6%), gorączka (60,1%), reakcje związane z infuzją (32,0%), ból głowy (31,1%), gorączka neutropeniczna (25,7%), niedokrwistość (24,8%), obrzęk (24,1%), neutropenia (22,1%), małopłytkowość (20,4%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,7%), kaszel (16,2%) i wysypka (16,0%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w

randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu fazy II (n = 189) u osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często (≥ 1/10)</b>	<b>Często (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne <sup>a, b</sup> Zakażenia grzybicze <sup>a, b</sup> Zakażenia wirusowe <sup>a, b</sup> Zakażenia <sup>b</sup> - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone	Posocznica Zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość <sup>1</sup> Neutropenia <sup>11</sup> Małopłytkowość <sup>16</sup> Leukopenia <sup>9</sup>	Leukocytoza <sup>8</sup> Limfopenia <sup>10</sup> Limfadenopatia	Histiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin <sup>a</sup>	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Stan splątania <sup>a</sup> Dezorientacja	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenie <sup>a</sup>	Encefalopatia <sup>a</sup> Afazja Parestezje Drgawki Zaburzenia poznawcze Osłabienie pamięci Senność Niedoczulica Zawroty głowy Ataksja	Zaburzenia mowy Uszkodzenie nerwu czaszkowego <sup>b</sup>
Zaburzenia serca	Tachykardia <sup>15</sup>		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie <sup>7</sup>	Nadciśnienie <sup>6</sup> Zaczerwienienie twarzy	Zespół przesiąkania włósniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Niewydolność oddechowa Świszczący oddech Kaszel produktywny	Ostra niewydolność oddechowa Duszność wysiłkowa
Zaburzenia żołądka i jelit			Zapalenie trzustki <sup>a</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia <sup>5</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>14</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból kończyny Ból kości		

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często (≥ 1/10)</b>	<b>Często (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka <sup>13</sup> Obrzęk <sup>12</sup> Dreszcze	Ból w klatce piersiowej <sup>2</sup> Ból	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>a, 4</sup> Zmniejszenie stężenia immunoglobulin <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją <sup>17</sup>		

<sup>a</sup> Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

<sup>b</sup> Określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 18.1)

Terminy odnoszące się do tego samego pojęcia medycznego lub stanu chorobowego zgrupowano razem i odnotowano w powyższej tabeli jako jedną reakcję niepożądaną. Terminy odpowiadające danej reakcji niepożądanej podano poniżej:

- <sup>1</sup> Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi.
- <sup>2</sup> Ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej.
- <sup>3</sup> Zmniejszenia stężenia immunoglobulin odnosi się do zmniejszenia stężenia immunoglobulin G we krwi, zmniejszenia stężenia globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz zmniejszonego stężenia immunoglobulin.
- <sup>4</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz.
- <sup>5</sup> Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.
- <sup>6</sup> Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.
- <sup>7</sup> Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.
- <sup>8</sup> Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.
- <sup>9</sup> Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek.
- <sup>10</sup> Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.
- <sup>11</sup> Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.
- <sup>12</sup> Obrzęk odnosi się do obrzęku twarzy, obrzęku uogólnionego, obrzęku i obrzęku obwodowego.
- <sup>13</sup> Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.
- <sup>14</sup> Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej i wysypki świądowej.
- <sup>15</sup> Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej i tachykardii.
- <sup>16</sup> Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.
- <sup>17</sup> Reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie i wysypka rumieniowa.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia neurologiczne*

U 66,0% pacjentów przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) wystąpiło przynajmniej jedno neurologiczne działanie niepożądane (w tym zaburzenia psychiczne), głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym. Ciężkie neurologiczne działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3. obserwowano odpowiednio u 11,6% i 12,1% pacjentów, przy czym ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były encefalopatia, drżenie, afazja, i stan splątania. Zaburzenia neurologiczne były w większości (80,5%) odwracalne i ustępowały po przerwaniu podawania produktu BLINCYTO. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia

zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Zaraportowano jeden przypadek śmiertelnej encefalopatii w jednoramiennym badaniu klinicznym wczesnej fazy II. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych opisano w punkcie 4.4.

### *Zakażenia*

Wśród pacjentów leczonych produktem BLINCYTO zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia  $\geq 4$ .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych (np. poliomawirusem [BK]). Na początku leczenia, u pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł  $< 2$ . Postępowanie kliniczne w przypadku zakażeń opisano w punkcie 4.4.

### *Zespół uwalniania cytokin*

U pacjentów przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) występowanie ciężkich reakcji w postaci zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,4% pacjentów, przy czym czas do wystąpienia reakcji wynosił średnio 2 dni. U jednego pacjenta w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano zespół przesiąkania włósniczek. Postępowanie kliniczne w przypadku zespołu uwalniania cytokin opisano w punkcie 4.4.

### *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*

U 22,4% pacjentów przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz związane z tym objawy przedmiotowe i podmiotowe. Ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . (takie jak: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) obserwowano odpowiednio u 1,5% i 13,6% pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 4 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia produktem BLINCYTO. Zasadniczo, hepatologiczne działania niepożądane utrzymywały się krótko i szybko ustępowały, często pomimo kontynuacji leczenia produktem BLINCYTO. Postępowanie kliniczne w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych opisano w punkcie 4.4.

### *Zapalenie trzustki*

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 7,5 dnia. Postępowanie kliniczne w przypadku zapalenia trzustki opisano w punkcie 4.4.

### *Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia*

Zgłoszono przypadki leukoencefalopatii. U pacjentów, u których w badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego/tomografii komputerowej mózgu wykryto zmiany odpowiadające leukoencefalopatii, występowały jednocześnie ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym: stan splątania, drżenie, zaburzenia poznawcze, encefalopatia i drgawki. Chociaż istnieje możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w badaniu klinicznym fazy III nie zgłoszono żadnego potwierdzonego przypadku choroby.

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży jest ograniczone. BLINCYTO oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B w badaniu fazy I/II dotyczącym zwiększania/oceny dawki. Po podaniu dawki większej niż zalecana u dorosłych pacjentów odnotowano śmiertelny przypadek

niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza, patrz punkt 4.4.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i u osób w wieku poniżej 65 lat leczonych produktem BLINCYTO. Jednak pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### Immunogenność

W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną u mniej niż 3% pacjentów leczonych BLINCYTO wynik testów na obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi był dodatni. Sześciu z tych pacjentów miało przeciwciała przeciwko blinatumomabowi z aktywnością neutralizującą *in vitro*.

W przypadku podejrzenia rozwoju przeciwciał przeciwko blinatumomabowi o działaniu istotnym klinicznie, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu przedyskutowania sposobu wykonania badań tych przeciwciał. Szczegółowe dane kontaktowe podano w punkcie 6. ulotki dołączonej do opakowania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

Odnotowano przypadki przedawkowania produktu BLINCYTO, w tym u jednego pacjenta, który w krótkim czasie otrzymał lek w dawce przekraczającej 133-krotnie zalecaną dawkę terapeutyczną. Po przedawkowaniu występowały działania niepożądane odpowiadające objawom obserwowanym u osób przyjmujących produkt w zalecanej dawce terapeutycznej, takie jak gorączka, drżenie i ból głowy. W razie przedawkowania należy wstrzymać podawanie leku w infuzji i monitorować stan pacjenta. Należy rozważyć wznowienie leczenia produktem BLINCYTO we właściwej dawce terapeutycznej po ustąpieniu wszystkich objawów toksyczności, ale nie wcześniej niż 12 godzin po przerwaniu podawania infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe.  
Kod ATC:L01XC19

#### Mechanizm działania

Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocyty T (ang. T-cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

#### Działanie farmakodynamiczne

U badanych pacjentów obserwowano jednolitą odpowiedź immuno-farmakodynamiczną. W czasie trwającej 4 tygodnie ciągłej infuzji odpowiedź farmakodynamiczna charakteryzowała się aktywacją i początkową redystrybucją limfocytów T, szybkim zmniejszeniem liczby obwodowych limfocytów B oraz przemijającym wzrostem poziomu cytokin.

Po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji lub zwiększeniu dawki leku obserwowano redystrybucję obwodowych limfocytów T (tj. adhezję limfocytów T na powierzchni śródbłonna naczyń krwionośnych i (lub) ich transmigrację w głąb tkanek). W ciągu pierwszych 1-2 dni liczba limfocytów T zmniejszała się, a następnie u większości pacjentów powracała do poziomu początkowego w ciągu 7 do 14 dni. U nielicznych chorych obserwowano wzrost liczby limfocytów T powyżej poziomu początkowego (ekspansja limfocytów T).

U większości pacjentów podczas leczenia dawką  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$  lub  $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dobę}$  liczba obwodowych limfocytów B gwałtownie się zmniejszała do niewykrywalnego poziomu. Nie wykazano ponownego wzrostu liczby obwodowych limfocytów B w trwającym 2 tygodnie okresie przerwy (bez leku) pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia blinatumomabem. Niepełne zmniejszenie liczby limfocytów B obserwowano w przypadku podawania leku w dawkach wynoszących  $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$  i  $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$  oraz u nielicznych osób nieodpowiadających na leczenie wyższymi dawkami.

Oznaczano poziom cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, a także TNF- $\alpha$  oraz IFN- $\gamma$  i stwierdzono największy wzrost stężeń IL-6, IL-10 i IFN- $\gamma$ . Przemijające zwiększenie stężenia cytokin odnotowano w okresie dwóch pierwszych dni po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji. Podczas infuzji zwiększone stężenie cytokin powróciło do stanu początkowego w ciągu 24-48 godzin. W następnych cyklach leczenia zwiększenie stężenia cytokin wystąpił u mniejszej liczby pacjentów i był on słabiej zaznaczony niż w okresie pierwszych 48 godzin pierwszego cyklu leczenia.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

BLINCYTO podawano łącznie 456 pacjentom w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B podczas opisanych poniżej badań klinicznych fazy II i III.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO w porównaniu ze standardową chemioterapią oceniono w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy III. Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat, ze stanem sprawności w skali ECOG  $\leq 2$  z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (z obecnością  $> 5\%$  komórek blastycznych w szpiku i z: albo nawrotem w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT, albo z nieleczonym pierwszym nawrotem z czasem trwania pierwszej remisji  $< 12$  miesięcy, albo z opornością na ostatnie leczenie).

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej BLINCYTO lub 1 z 4 wyszczególnionych *a priori*, wybranych przez badacza, standardowo stosowanych schematów chemioterapii. Randomizacja była stratyfikowana względem wieku ( $< 35$  lat lub  $\geq 35$  lat), uprzedniego leczenia ratunkowego (tak lub nie) oraz uprzedniego allogenicznego HSCT (tak lub nie), jak oceniono w czasie uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu. Obie badane grupy były zrównoważone pod względem danych demograficznych i charakterystyki początkowej pacjentów (patrz tabela 1).

**Tabela 1. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa w badaniu fazy III**

Parametr	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
Wiek		
Mediana, lata (min, max)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Średnia, lata (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
$\geq 65$ lat, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Uprzednie leczenie ratunkowe	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
$\geq 2$	66 (24,3)	26 (19,4)
Uprzednie alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Stopień sprawności w skali ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Status oporności - n (%)		
Pierwotna oporność	46 (17,0)	27 (20,1)
Oporność na leczenie ratunkowe	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksymalny odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSCT = allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku kostnego  
SOC = leczenie standardowe

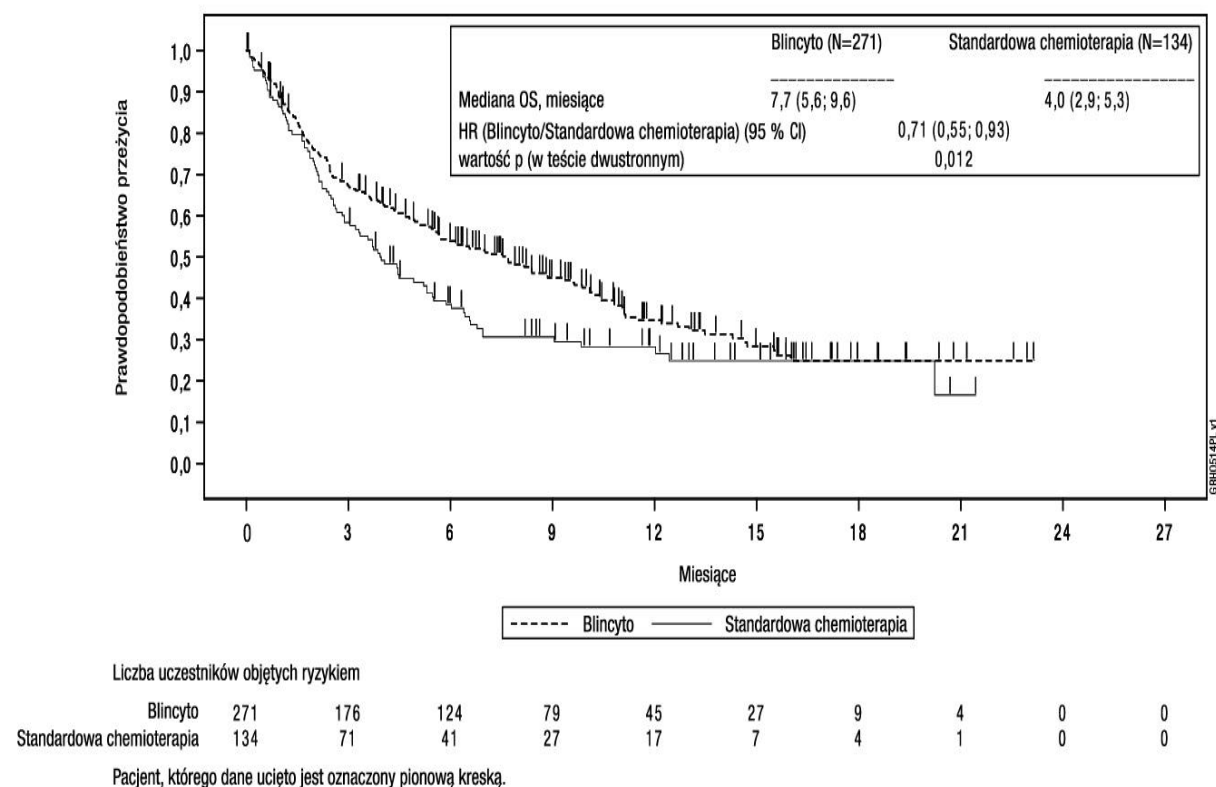
Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ , a następnie 28  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę docelową wynoszącą 28  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  podawano począwszy od dnia 1. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Dwustu sześćdziesięciu siedmiu (267) pacjentów, którym podawano BLINCYTO ukończyło średnio 2,0 cykle terapeutyczne; 109 pacjentów, którym podawano standardową chemioterapię ukończyło średnio 1,3 cyklu terapeutycznego.



Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS wynosiła 4,0 miesiące (95% CI: 2,9; 5,3) w grupie otrzymującej standardową chemioterapię w porównaniu z 7,7 miesiąca (95% CI: 5,6; 9,6) w grupie leczonej BLINCYTO. Hazard względny (HR – hazard ratio) (95% CI) między grupami wynosił 0,71 (0,55; 0,93) na korzyść BLINCYTO i wskazywał na redukcję ryzyka o 29% w grupie przyjmującej BLINCYTO [wartość p = 0,012 (stratyfikowany test log-rank)]. Wykazano spójność wyników dotyczących OS w podgrupach według stratyfikacji.

Spójne wyniki obserwowano po odcięciu danych w momencie HSCT; mediana OS oceniana w momencie HSCT wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 5,3; 8,8) w grupie przyjmującej BLINCYTO oraz 3,9 miesiąca (95% CI: 2,8; 4,9) w grupie leczonej standardową chemioterapią (HR; 0,66; 95% CI: 0,50; 0,88; wartość p = 0,004). Wskaźnik śmiertelności po alloHSCT wśród wszystkich chorych, którzy nie otrzymali terapii przeciw białaczce wynosił 10/38 (26,3%; 95% CI: 13,4; 43,1) w grupie przyjmującej BLINCYTO i 3/12 (25%; 95% CI: 5,5; 57,2) w grupie leczonej standardową chemioterapią; ten sam wskaźnik śmiertelności po 100 dniach od alloHSCT wynosił 4/38 (12,4%; 95% CI: 4,8%; 29,9%) w grupie przyjmującej BLINCYTO i 0/12 (0%; 95% CI: nie do oszacowania) w grupie leczonej standardową chemioterapią. Wyniki dotyczące skuteczności w pozostałych kluczowych punktach końcowych badania streszczono w tabeli 2.

**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia**



**Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia**

	<b>BLINCYTO</b> (n = 271)	<b>Standardowa chemioterapia</b> (n = 134)
<b>Remisja całkowita (CR)</b>		
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> /CRi <sup>c</sup> , n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Różnica efektów leczenia [95% CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
wartość p	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Różnica efektów leczenia [95% CI]	17,9 (9,6 – 26,2)	
wartość p	< 0,001	
<b>Czas przeżycia wolny od zdarzeń<sup>d</sup></b>		
Szacunkowa wartość % po 6 miesiącach [95% CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
Szacunkowa wartość % po 18 miesiącach [95% CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95% CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
<b>Czas trwania odpowiedzi hematologicznej</b>		
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh <sup>*</sup> /CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
<b>Odpowiedź na poziomie MRD<sup>e</sup> dla CR/CRh<sup>*</sup>/CRi</b>		
Pacjenci, u których możliwa była ocena MRD (%) [95% CI] <sup>f</sup>	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
<b>Długość trwania odpowiedzi na poziomie MRD –</b> Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI]	4,5 miesiąca (3,6; 9,0)	3,8 miesiąca (1,9; 19,0)
<b>alloHSCT po rozpoczęciu badania – n (%)</b>		
Łączna liczba pacjentów	65 (24)	32 (23,9)
Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh <sup>*</sup> /CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
<b>Czas do alloHSCT wśród wszystkich pacjentów po przeszczepie</b> Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (zakres międzykwartylowy)	3,7 miesiąca (3,0; 5,3) (n = 65)	3,1 miesiąca (2,6; 4,3) (n = 32)
<b>Czas do alloHSCT wśród osób z CR/CRh<sup>*</sup>/CRi</b> Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI] (szacowanie KM)	11,3 miesiąca (5,2; NE) (n = 119)	3,6 miesiąca (2,3; 7,2) (n = 33)
<b>Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT</b>		
n/n (%), [95% CI]	4/38; 12,4% (4,8; 29,9)	0/12; 0,0% (0,0; NE)

a. CR zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 100\ 000/\text{mikrolitr}$  i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 1000/\text{mikrolitr}$ ].

b. CRh<sup>\*</sup> (remisja całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 50\ 000/\text{mikrolitr}$  i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 500/\text{mikrolitr}$ ].

c. CRi (remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby i niepełną odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 100\ 000/\text{mikrolitr}$  lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 1000/\text{mikrolitr}$ ].

- 
- d. Czas trwania EFS liczono od czasu randomizacji do daty przeprowadzenia oceny stopnia nasilenia choroby wskazującej na nawrót po osiągnięciu CR/CRh\*/CRi lub zgon, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej. Pacjentów, którzy nie osiągną CR/CRh\*/CRi w okresie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia kwalifikuje się jako niepowodzenie terapii, a ich czas trwania EFS jako 1 dzień.
- e. Odpowiedź na poziomie minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) zdefiniowano jako MRD na podstawie wyniku oznaczeń metodą PCR lub cytometrii przepływowej  $< 1 \times 10^{-4}$ .
- f. Pacjenci, którzy osiągnęli CR/CRh\*/CRi z przeprowadzoną oceną MRD po rozpoczęciu badania.

#### Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. health related quality of life)

W tym otwartym badaniu klinicznym jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL), zgłaszana przez pacjentów mierzono za pomocą Kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka - Core 30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30, EORTC QLQ-C30). W przeprowadzonej *post-hoc* analizie wrażliwości w porównaniu z leczeniem standardowym, produkt BLINCYTO konsekwentnie wydłużył czas do klinicznie istotnego pogorszenia HRQoL (pogorszenie o  $\geq 10$  punktów względem wartości początkowej) w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia [mediana dla B LINCETO w porównaniu z leczeniem standardowym: 8,1 miesiąca i 1,0 miesiąc; HR = 0,60 (95% CI = 0,42; 0,85)], skal funkcjonalnych, skal objawowych i poszczególnych parametrów.

Produkt BLINCYTO był również oceniany w wielośrodkowym, otwartym jednoramiennym badaniu fazy II u 189 pacjentów. Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (pacjenci, u których wystąpił nawrót po pierwszej remisji utrzymującej się przez  $\leq 12$  miesięcy w przypadku pierwszej terapii ratującej lub nawrót albo choroba oporna na leczenie po pierwszej terapii ratującej, lub nawrót w ciągu 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) i posiadający  $\geq 10\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym).

Premedykacja, dawka produktu BLINCYTO w cyklu leczenia oraz droga podania były identyczne z tymi z badania fazy III. Stosowano obowiązkową profilaktykę płynu mózgowo rdzeniowego, polegającą na stosowaniu schematu dokanałowego wg zaleceń typowych dla instytucji lub wg zaleceń krajowych, w czasie tygodnia przed rozpoczęciem leczenia produktem BLINCYTO. BLINCYTO podawany był w ciągłej infuzji. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ , a następnie 28  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę docelową wynoszącą 28  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  podawano począwszy od pierwszego dnia każdego cyklu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Grupa leczona składała się ze 189 pacjentów, którym podano przynajmniej 1 infuzję dożylną produktu BLINCYTO; średnio pacjent otrzymał 1,6 cyklu. Pacjenci odpowiadający na leczenie produktem BLINCYTO, u których później stwierdzono nawrót choroby, mogli zdecydować się na ponowną kurację produktem BLINCYTO. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 39 lat (zakres: od 18 do 79 lat, w tym 25 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat): u 64 spośród 189 (33,9%) osób wykonano HSCT przed podaniem produktu BLINCYTO, a u 32 spośród 189 (16,9%) osób zastosowano wcześniej leczenie ratujące więcej niż 2 razy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek remisji całkowitych/remisji całkowitych z częściową regeneracją hematopoezy (CR/CRh\*) odnotowanych w ciągu 2 cykli leczenia produktem BLINCYTO. U osiemdziesięciu jeden spośród 189 (42,9%) pacjentów uzyskano CR/CRh\* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, przy czym w większości przypadków (64 z 81) odpowiedź na leczenie wystąpiła już w 1. cyklu. W grupie osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia uzyskano CR/CRh\* u 11 spośród 25 pacjentów (44,0%) (dane dotyczące bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku, patrz punkt 4.8). U czterech pacjentów uzyskano CR w cyklach terapii konsolidacyjnej, w związku z czym odsetek CR wyniósł łącznie 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%). U trzydziestu dwóch spośród 189 (17%) pacjentów wykonano allogeniczny HSCT po uzyskaniu CR/CRh\* po leczeniu produktem BLINCYTO (patrz tabela 3).

**Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia**

	<b>n (%)</b> <b>n = 189</b>	<b>95% CI</b>
Remisja całkowita (CR) <sup>1</sup> /Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (CRh*) <sup>2</sup>	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych <sup>3</sup>	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Remisja częściowa <sup>4</sup>	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby <sup>5</sup> (RFS) w przypadku CR/CRh*	5,9 miesiąca	[od 4,8 do 8,3 miesiąca]
Całkowity czas przeżycia	6,1 miesiąca	[od 4,2 do 7,5 miesiąca]
<p>1. CR zdefiniowano jako obecność <math>\leq 5\%</math> komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi <math>&gt; 100\ 000/\mu\text{l}</math> i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math>].</p> <p>2. CRh* zdefiniowano jako obecność <math>\leq 5\%</math> komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi <math>&gt; 50\ 000/\mu\text{l}</math> i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math>].</p> <p>3. Szpik hipoplastyczny lub aplastyczny bez komórek blastycznych zdefiniowano jako obecność <math>\leq 5\%</math> komórek blastycznych, brak oznak choroby i niedostateczną odnowę liczby komórek krwi obwodowej: płytki krwi <math>\leq 50\ 000/\mu\text{l}</math> i (lub) ANC <math>\leq 500/\mu\text{l}</math>.</p> <p>4. Częściową remisję zdefiniowano jako obecność 6% do 25% komórek blastycznych w szpiku kostnym ze zmniejszeniem ich odsetka co najmniej o 50% w stosunku do wartości początkowej.</p> <p>5. Nawrót choroby zdefiniowano jako nawrót hematologiczny (większa niż 5% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym po CR) lub nawrót pozaszpikowy.</p>		

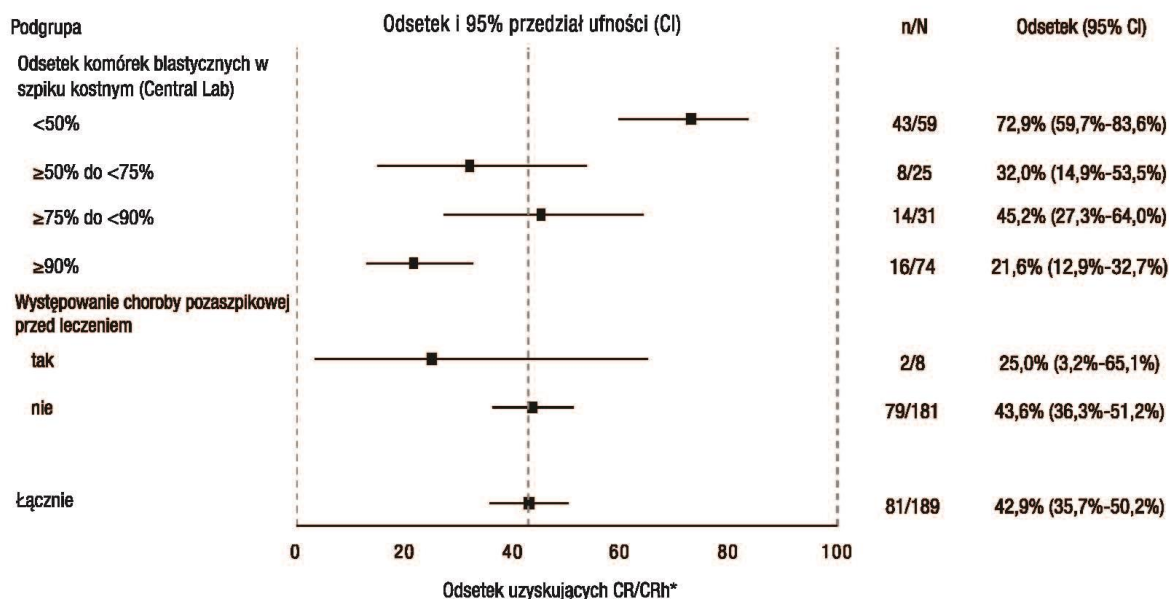
W określonej wcześniej analizie rozpoznawczej stwierdzono również odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) (zdefiniowaną jako MRD na podstawie wyniku oznaczeń metodą PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ) u 60 spośród 73 pacjentów z CR/CRh\* (82,2%) zakwalifikowanych do oceny MRD.

U pacjentów, u których wcześniej wykonano allogeniczny HSCT, uzyskano podobne odsetki odpowiedzi, jak u osób bez wcześniejszego HSCT. Odsetki odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów w podeszłym wieku były zbliżone do odsetek odpowiedzi stwierdzonych wśród pacjentów młodszych; nie stwierdzono znacznej różnicy między odsetkami remisji uzyskanymi przez pacjentów leczonych wcześniej różną liczbą linii terapii ratującej.

U pacjentów z pozaszpikową postacią choroby bez zajęcia OUN/bez zajęcia jąder (zdefiniowaną jako obecność co najmniej 1 zmiany o wielkości  $\geq 1,5$  cm) stwierdzoną w fazie przesiewowej (n = 8/189) odsetek klinicznej odpowiedzi na leczenie [25% (95% CI: 3,2-65,1)] był niższy niż u pacjentów bez cech choroby pozaszpikowej [n = 181, 43,6% (95% CI: 36,3 - 51,2)] (patrz rysunek 2).

U pacjentów z najbardziej rozległymi zmianami nowotworowymi, zidentyfikowanych na podstawie początkowego odsetka komórek blastycznych w szpiku kostnym ( $\geq 90\%$ ) wciąż wykazywano znaczącą klinicznie odpowiedź na leczenie, przy czym odsetek CR/CRh\* wyniósł u nich 21,6% (CI 12,9 – 32,7) (patrz rysunek 2). Najlepiej na leczenie produktem BLINCYTO odpowiadali pacjenci z mniej rozległymi zmianami nowotworowymi ( $< 50\%$ ), a odsetek CR/CRh\* wynosił u nich 72,9% (CI 59,7 – 83,6).

**Rysunek 2. Wykres drzewkowy przedstawiający odsetek CR/CRh\* w pierwszych dwóch cyklach leczenia w badaniu MT103-211 (podstawowa grupa pacjentów wyodrębniona do analizy statystycznej)**



n = liczba pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRh\* w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia w określonej podgrupie.

N = całkowita liczba pacjentów w określonej podgrupie.

Istnieje ograniczona ilość danych na temat pacjentów z późnym, pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B, definiowanym jako nawrót po upływie ponad 12 miesięcy od pierwszej remisji lub ponad 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych podczas pierwszej remisji. W badaniach klinicznych 88,9% (8/9) pacjentów z późnym pierwszym nawrotem choroby, definiowanym tak samo jak w indywidualnych badaniach, uzyskało CR/CRh\* w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia; 62,5% (6/9) uzyskało odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD), a u 37,5% (3/9) wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,7 miesiąca (CI 3,1 - niemożliwe do oszacowania).

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży jest ograniczone, patrz punkt 4.8.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu BLINCYTO u dzieci w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 18 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wydaje się, że u dorosłych pacjentów farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$  (co odpowiada w przybliżeniu dawce 9-162  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ). Po podaniu leku w ciągłej infuzji stężenie stanu stacjonarnego w surowicy krwi ( $C_{ss}$ ) osiągnięte było w ciągu jednego dnia i nie zmieniało się z upływem czasu. Wzrost średnich wartości  $C_{ss}$  był mniej więcej proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek. W przypadku stosowania dawek klinicznych wynoszących 9 mikrogramów/dobę i 28 mikrogramów/dobę w leczeniu nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, średnia wartość  $C_{ss}$  wynosiła odpowiednio 230 (SD 359)  $\text{pg}/\text{ml}$  i 612 (SD 532)  $\text{pg}/\text{ml}$ .

## Dystrybucja

Szacunkowa średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej ( $V_z$ ) wynosiła 4,52 (SD 2,89) l po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji dożylniej.

## Metabolizm

Nie określono szlaku metabolicznego blinatumomabu. Uważa się, że tak jak inne leki białkowe, blinatumomab rozkładany jest w procesach katabolicznych do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.

## Eliminacja

Szacunkowa średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji u pacjentów otrzymujących lek podczas badań klinicznych wyniosła 2,92 (SD 2,83) l/godz. Średni okres półtrwania produktu wynosił 2,11 (SD 1,42) godziny. W przypadku podawania blinatumomabu w badanych dawkach klinicznych tylko niewielka (pomijalna) ilość leku wydalana była z moczem.

## Masa ciała, pole powierzchni ciała, płeć i wiek

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji, aby ocenić wpływ danych demograficznych na farmakokinetykę blinatumomabu. Wyniki analizy wskazują na to, że wiek (od 18 do 80 lat), płeć, masa ciała (od 44 do 134 kg) i pole powierzchni ciała (od 1,39 do 2,57 m<sup>2</sup>) nie mają wpływu na farmakokinetykę blinatumomabu. Doświadczenie z leczeniem blinatumomabem dorosłych pacjentów ważących mniej niż 45 kg jest bardzo ograniczone.

## Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W analizach farmakokinetycznych wykazano mniej więcej dwukrotną różnicę średnich wartości klirensu blinatumomabu między pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności a osobami z prawidłową czynnością nerek. Stwierdzono jednak znaczną zmienność międzyosobniczą (CV% do 95,6%), a wartości klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mieściły się zasadniczo w takim samym zakresie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przewiduje się znaczącego klinicznie wpływu czynności nerek na wyniki leczenia.

## Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens blinatumomabu oceniano na podstawie początkowych stężeń AlAT i AspAT. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak związku między stężeniami AlAT lub AspAT a klirensem blinatumomabu.

## Dzieci i młodzież

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania nad toksycznością blinatumomabu i jego mysiego substytutu, stosowanych w powtarzanych dawkach, ujawniły spodziewaną aktywność farmakologiczną (w tym uwalnianie cytokin, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów T oraz komórkowości tkanki limfoidalnej). Zmiany te cofnęły się po zaprzestaniu leczenia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu blinatumomabu na rozród. W przeprowadzonym u myszy badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód, myszy substytut cząsteczki przenikał przez łożysko w ograniczonym zakresie (stosunek stężenia w surowicy płodu do stężenia w surowicy matki wyniósł < 1%) i nie wywierał toksycznego wpływu ani działań teratogennych na zarodek ani na płód. U ciężarnych samic myszy obserwowano przewidywane zmniejszenie liczby limfocytów B i T, ale nie oceniano wpływu na układ krwiotwórczy u płodów. Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny związanego z leczeniem wpływu na płodność. W badaniach toksyczności prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Trehaloza dwuwodna  
Lizyny chlorowodorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

#### Roztwór stabilizujący

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Lizyny chlorowodorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarte fiolki

5 lat

#### Roztwór po rekonstytucji

Wykazano, że w czasie użytkowania produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rekonstytucji produkt powinien być natychmiast rozcieńczony, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie rozcieńczony natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

#### Rozcieńczony roztwór (przygotowany w worku infuzyjnym)

Wykazano, że w czasie użytkowania produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 10 dni w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 96 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowane worki infuzyjne powinny być użyte natychmiast. Jeśli nie zostaną użyte natychmiast, za czas i warunki ich przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj worki nie powinny być przechowywane dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, jeśli proces rozcieńczania nie odbywał się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać i transportować w lodówce (od 2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie produktu BLINCYTO zawiera 1 fiolkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego:

- 38,5 mikrograma blinatumomabu w postaci proszku w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off” oraz
- 10 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off”.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Przygotowanie w warunkach aseptycznych

Infuzja musi być przygotowana w warunkach aseptycznych. BLINCYTO powinien być przygotowany:

- przez wykwalifikowanego pracownika w warunkach aseptycznych zgodnie z zasadami dobrej praktyki. Dotyczy to zwłaszcza aseptycznej techniki przygotowania produktów podawanych drogą pozajelitową;
- w komorze z laminarnym przepływem powietrza lub w komorze bezpieczeństwa biologicznego przy zachowaniu standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego sposobu obchodzenia się z lekami podawanymi dożylnie.



Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania zbyt małej dawki), ważne jest, aby ściśle przestrzegać zamieszczonej w tym punkcie instrukcji przygotowywania i podawania leku.

#### Specjalne instrukcje ułatwiające prawidłowe przygotowanie

- Roztwór stabilizujący znajduje się w opakowaniu leku BLINCYTO. Służy do stabilizacji zawartości napełnionego worka infuzyjnego przed dodaniem gotowego do podania roztworu BLINCYTO. **Tego roztworu stabilizującego nie wolno używać do rekonstrukcji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
- Całkowita objętość roztworu BLINCYTO po rekonstrukcji i rozcieńczeniu będzie większa od objętości do podawania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu w przestrzeni martwej zestawu do przetoczeń. Dzięki temu można mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę leku BLINCYTO.
- Przygotowując worek do infuzji, należy usunąć z niego całe powietrze. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia ambulatoryjnej pompy infuzyjnej.
- Aby zmniejszyć ryzyko błędnego obliczenia dawki, należy użyć określonych objętości opisanych poniżej w instrukcji rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu.

#### Inne instrukcje

- Lek BLINCYTO nadaje się do użycia z workami infuzyjnymi/kasetami pompy infuzyjnej wykonanymi z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Parametry pompy infuzyjnej: pompa infuzyjna użyta do podania roztworu do infuzji BLINCYTO powinna być wyposażona w możliwość zaprogramowania, zablokowania oraz alarm. Nie należy używać pomp elastomerowych.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

Poniżej podano specjalne instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczenia dla każdej dawki produktu i czasu trwania infuzji. Należy sprawdzić przepisaną dawkę leku BLINCYTO oraz czas trwania infuzji, a następnie wybrać odpowiedni sposób przygotowania produktu do podania z poniższej tabeli, wykonując kolejno czynności procesu rekonstrukcji leku BLINCYTO oraz przygotowania worka do infuzji.

Przed przygotowaniem produktu należy upewnić się, że dostępna jest odpowiednia ilość opakowań BLINCYTO, taka jak wymagana według poniższej tabeli dawkowania:

Dawka	Czas trwania infuzji (godziny)	Prędkość infuzji (ml/godzinę)	Liczba opakowań BLINCYTO
9 µg/dobę	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/dobę	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Podane niżej artykuły również są wymagane, ale **nie** zostały uwzględnione w opakowaniu leku:

- Jałowe strzykawki przeznaczone do jednorazowego użycia

- Igła(-y) o rozmiarze 21-23 G (zalecane)
- Woda do wstrzykiwań
- Worek infuzyjny o pojemności 250 ml fabrycznie napełniony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%);
  - W celu maksymalnego ograniczenia liczby przeniesień roztworu w sposób aseptyczny należy używać fabrycznie napełnionych worków infuzyjnych o pojemności 250 ml. **Dawkę leku BLINCYTO wylicza się na podstawie występującego zazwyczaj nadmiaru objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wynoszącej od 265 do 275 ml.**
  - Należy używać wyłącznie worków infuzyjnych/kaset pompy infuzyjnej wykonanych z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Cewniki do infuzji wykonane z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA) z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 μm.
  - Należy upewnić się, że cewnik jest zgodny z pompą infuzyjną.

*Rekonstytucja oraz przygotowanie roztworu produktu BLINCYTO do infuzji przy użyciu gotowego worka infuzyjnego o pojemności 250 ml napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).*

1. Należy użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml fabrycznie napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zazwyczaj zawierającego od 265 do 275 ml roztworu.
2. W celu stabilizacji zawartości worka infuzyjnego, za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny 5,5 ml roztworu stabilizującego do worka infuzyjnego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Fiolkę z pozostałością roztworu stabilizującego należy wyrzucić.
3. Za pomocą strzykawki rozpuścić BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu stanowiący zawartość każdej fiolki w 3 ml wody do wstrzykiwań. Podczas rekonstytucji wodę do wstrzykiwań wstrzykiwać po bocznej ścianie fiolki. Wymieszać zawartość, delikatnie obracając fiolkę, aby nie dopuścić do powstania piany. **Nie potrząsać.**
  - **Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstytucji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
  - Po dodaniu wody do wstrzykiwań do proszku do sporządzania koncentratu otrzymuje się w sumie 3,08 ml roztworu leku BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 μg/ml.
4. Podczas rekonstytucji i przed podaniem leku w infuzji obejrzeć roztwór i sprawdzić, czy nie zmienił barwy i nie zawiera zanieczyszczeń stałych. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty. **Nie używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.**
5. Za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu leku BLINCYTO do worka infuzyjnego (patrz tabela 4). Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Wszelkie pozostałości roztworu BLINCYTO po rekonstytucji należy wyrzucić.
6. W warunkach aseptycznych podłączyć do worka infuzyjnego cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrometra.
7. Usunąć powietrze z worka i przygotować zestaw do przetoczeń, używając **wyłącznie** gotowego do podania roztworu do infuzji dożylnych. **Nie używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do płukania zestawu do przetoczeń.**
8. Jeśli lek nie zostanie użyty od razu, przechowywać go w temperaturze od 2°C do 8°C.

**Tabela 4. Dla pacjentów ważących więcej lub równo 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu leku BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego**

<b>Gotowy worek infuzyjny napelniony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)</b>		250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
<b>Roztwór stabilizujący</b>		5,5 ml	
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji (godziny)</b>	<b>Prędkość infuzji (ml/godzinę)</b>	<b>Liczba opakowań rozpuszczonego leku BLINCYTO</b>
9 µg/dzień	24	10	0,83 ml (1)
	48	5	1,7 ml (1)
	72	3,3	2,5 ml (1)
	96	2,5	3,3 ml (2)
28 µg/dzień	24	10	2,6 ml (1)
	48	5	5,2 ml (2)
	72	3,3	8 ml (3)
	96	2,5	10,7 ml (4)

Zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 4.2.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1047/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Czerwiec 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.