

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLİNCYTO® 38,5 mcg infüzyonluk çözelti için konsantre toz ve çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tek kullanımlık flakon 38,5 mcg koruyucu içermeyen blinatumomab içermektedir.

Blinatumomab Çin hamster yumurtalık hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş bir proteindir.

Koruyucu içermeyen 3 mL enjeksiyonluk steril su ile sulandırıldıktan sonra, sulandırılmış çözeltinin toplam hacmi 3,1 mL olur ve her mL 'si 12,5 mcg blinatumomab içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı

Yardımcı maddelerin tam listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon.

BLİNCYTO® toz (konsantre için toz): Beyaz ila kırık beyaz toz.

Çözelti (stabilizör): Renksiz ila açık sarı, berrak çözelti, pH 7,0.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Blinatumomab CD19 pozitifliği gösterilmiş olan prekürsör B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanımlı erişkinler ve 1 yaşın üzerindeki çocuklarda

- Daha önce en az 2 seri tedavi (standart tedavi + kurtarma tedavisi) uygulanmış olmasına rağmen hematolojik relaps gelişmiş olan veya uluslararası sertifikalı bir laboratuvarda valide edilmiş bir yöntemle %0,1 ve üzerinde minimal rezidüel hastalık (MRH) belirlenmiş olan allojenik kök hücre nakli için uygun hastalarda.
- Daha önce allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanmış olmasına rağmen hematolojik relaps gelişmiş olan veya uluslararası sertifikalı bir laboratuvarda valide edilmiş bir yöntemle %0,1 ve üzerinde MRH belirlenmiş olan, tekrar allojenik kök hücre nakli yapılacak hastaların tedavisinde uygundur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hematolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun gözetimi altında uygulanmalıdır. BLİNCYTO® tedavisi alan hastalara Hastalar ve Bakıcılar için Eğitim Broşürü ve Hasta Kartı verilmelidir.

Nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL tedavisinde, tedavinin başlangıcında en az ilk döngünün ilk 9 günü ve ikinci döngünün ilk 2 günü süresince hastaneye yatış yapılması önerilmektedir.

Philadelphia kromozomu negatif MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tedavisinde, birinci döngünün en az ilk 3 günü ve ikinci döngünün ilk 2 günü boyunca hastaneye yatış yapılması önerilmektedir.

Klinik açıdan anlamlı merkezi sinir sistemi (MSS) patolojisi veya bu tip bir patoloji öyküsü bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4), en az ilk döngünün ilk 14 günü olacak şekilde hastaneye yatış önerilmektedir. İkinci döngüde, en az 2 gün süreyle hastaneye yatış önerilir ve klinik değerlendirme, ilk döngüdeki BLİNCYTO® toleransına dayalı olmalıdır. İlk nörolojik olayların gecikmeli şekilde ikinci döngüde ortaya çıktığı olgular gözlemlendiği için, dikkatli olunmalıdır.

Sonraki döngülerin tamamında başlangıç ve yeniden başlangıç (örn. tedaviye 4 saat ya da daha uzun süre ara verildiğinde) için bir sağlık mesleği mensubunun gözetimi veya hastaneye yatış önerilmektedir.

BLİNCYTO® infüzyon torbaları 24, 48, 72 veya 96 saatlik infüzyon için hazırlanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL

Nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL'li hastalar 2 döngü tedavi alabilirler. Bir tedavi döngüsünde 28 gün (4 hafta) sürekli infüzyon uygulanır. İki tedavi döngüsü arasında 14 gün (2 haftalık) tedavi uygulanmayan bir ara verilir.

2 döngü indüksiyon tedavisinin ardından, remisyon (CR/CRh*) sağlanan hastalara, yarar-risk değerlendirmesi doğrultusunda 3 döngü daha BLİNCYTO® konsolidasyon tedavisi uygulanabilir.

Hastanın ağırlığına göre günlük doz önerilmektedir. 45 kg veya daha üstü hastalara bir sabit doz verilirken, 45 kg'ın altındaki hastalarda, hastanın vücut yüzey alanı (VYA) kullanılarak doz hesaplanır.

| Hastanın kilosu | Tedavi döngüsü 1 | | | Sonraki döngüler | |
|--|---|---|---------------------------|---|---------------------------|
| | Gün 1-7 | Gün 8-28 | Gün 29-42 | Gün 1-28 | Gün 29-42 |
| 45 kg veya üstü (sabit doz) | 9 mcg/gün sürekli infüzyon | 28 mcg/gün sürekli infüzyon | 14 günlük tedavisiz dönem | 28 mcg/gün sürekli infüzyon | 14 günlük tedavisiz dönem |
| 45 kg'dan düşük (Vücut yüzey alanına dayanan doz) | 5 mcg/m ² /gün sürekli infüzyon (9 mcg/gün'ü geçemez) | 15 mcg/m ² /gün sürekli infüzyon (28 mcg/gün'ü geçemez) | | 15 mcg/m ² /gün sürekli infüzyon (28 mcg/gün'ü geçemez) | |

Premedikasyon ve ilave ilaç tedavisi önerileri

Yetişkin hastalarda, BLİNCYTO® tedavisinde her bir döngünün başlamasından 1 saat önce 20 mg intravenöz deksametazon uygulanmalıdır.

Pediyatrik hastalarda, BLİNCYTO® tedavisine başlamadan (1. döngü, 1. gün) 6 ila 12 saat önce deksametazon 10 mg/m² (20 mg'ı aşmamalı) ile intravenöz olarak veya oral yolla uygulanmalıdır. Bunu, BLİNCYTO® tedavisine başlamadan (1. döngü, 1. gün) önceki 30 dakika içinde 5 mg/m² oral veya intravenöz deksametazon uygulaması takip etmelidir.

Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) kullanımı her tedavi döngüsünün ilk 48 saati sırasında önerilmektedir.

MSS ALL nüksünün önlenmesine yönelik BLİNCYTO® tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında intratekal kemoterapi profilaksisi önerilmektedir.

Tümör yükü fazla olan hastalar için faz öncesi tedavi

Kemik iliğinde lösemik blast oranı \geq %50 veya lösemik blast sayısı > 15.000/mikrolitre periferik kan olan hastalara deksametazon tedavisi uygulanmalıdır (en fazla 24 mg/gün).

MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tedavisi

Philadelphia kromozomu negatif MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL için tedavi olarak BLİNCYTO® kullanımı düşünüldüğünde, tespit edilebilir MRH minimum 10⁻⁴ hassasiyete sahip valide edilmiş bir tayinde doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). MRH'ye yönelik klinik testler, teknik seçiminden bağımsız olarak, iyi bilinen teknik kılavuzlar izlenerek ve söz konusu teknikte deneyimli, kalifiye bir laboratuvar tarafından gerçekleştirilmelidir.

Hastalara, 1 döngü indüksiyon tedavisinin ardından 3 döngü daha BLİNCYTO® konsolidasyon tedavisi verilebilir. Bir BLİNCYTO® indüksiyon veya konsolidasyon tedavi döngüsü 28 günlük (4 hafta) sürekli infüzyon ve bunu takiben 14 günlük (2 hafta) tedavisiz dönemden oluşur (toplam 42 gün). Blinatumomab tedavisine yanıt veren hastaların çoğunda yanıt, 1 döngüden sonra elde edilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, 1 tedavi döngüsünden sonra hematolojik ve/veya klinik iyileşme göstermeyen hastalarda tedaviye devam etmeyle ilişkili potansiyel yarar ve riskler, tedaviyi yürüten hekim tarafından değerlendirilmelidir.

Önerilen doz (ağırlığı en az 45 kg olan hastalar için):

| Tedavi döngüsü/döngüleri | |
|------------------------------------|---------------------------|
| İndüksiyon Döngüsü 1 | |
| Gün 1-28 | Gün 29-42 |
| 28 mcg/gün | 14 günlük tedavisiz dönem |
| Konsolidasyon Döngüleri 2-4 | |
| Gün 1-28 | Gün 29-42 |
| 28 mcg/gün | 14 günlük tedavisiz dönem |

Premedikasyon ve ilave ilaç tedavisi önerileri

Her döngüde ilk BLİNCYTO® dozundan 1 saat önce prednizon 100 mg veya eşdeğeri (örn. deksametazon 16 mg) ile intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) kullanımını her tedavi döngüsünün ilk 48 saati sırasında önerilmektedir.

BLİNCYTO® tedavisi öncesinde ve sırasında MSS ALL relapsını önlemek için intratekal kemoterapi profilaksisi önerilir.

Doz ayarlaması

BLİNCYTO® alan, nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL ve Philadelphia kromozomu negatif MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL hastaları için, BLİNCYTO® tedavisinin geçici veya kalıcı olarak uygun şekilde kesilmesi kararı şiddetli (3. derece) veya hayatı tehdit edici (4. derece) sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu, nörolojik toksisite, yüksek karaciğer enzimleri ve klinik açıdan anlamlı diğer toksisitelerin söz konusu olması halinde verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Bir advers olay sonrasında tedaviye ara verme süresi 7 günü aşmadığı takdirde, söz konusu döngüye ara vermeden önceki ve sonraki günler dahil olmak üzere toplam 28 gün olacak şekilde aynı döngüye devam edilmelidir. Advers olay nedeniyle tedaviye ara verme süresi 7 günü aştığı takdirde, yeni bir döngüye başlanmalıdır. Toksisitenin düzelmesi 14 günden uzun sürdüğü takdirde, aşağıdaki tabloda farklı şekilde belirtilen durumlar dışında, BLİNCYTO® kalıcı olarak kesilmelidir.

| Toksisite | Derece* | 45 kg veya üstü hastalar için aksiyon | 45 kg'ın altındaki hastalar için aksiyon |
|--|----------------|---|---|
| Sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu | 3. derece | Düzelme olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda yeniden başlanmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır. | Düzelme olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 5 mcg/m ² /gün dozunda yeniden başlanmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde arttırılmalıdır. |
| | 4. derece | BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. | BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. |
| Nörolojik toksisite | Konvülziyon | Birden fazla konvülziyon gelişmesi halinde, BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. | Birden fazla konvülziyon gelişmesi halinde, BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. |
| | 3. derece | En az 3 gün süreyle en fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır. Tedaviye yeniden başlanırken, 24 mg deksametazon ile ön tedavi uygulanmalıdır. Daha sonra deksametazon dozu 4 gün boyunca yavaş yavaş azaltılmalıdır. Toksisitenin 9 mcg/gün dozuyla gelişmesi halinde veya toksisitenin düzelmesi 7 günden uzun sürdüğü takdirde, BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. | En az 3 gün süreyle en fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 5 mcg/m ² /gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde arttırılmalıdır. Toksisitenin 5 mcg/m ² /gün dozuyla gelişmesi halinde veya toksisitenin düzelmesi 7 günden uzun sürdüğü takdirde, BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. |

| Toksosite | Derece* | 45 kg veya üstü hastalar için aksiyon | 45 kg'ın altındaki hastalar için aksiyon |
|--|----------------|---|---|
| | 4. derece | BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. | BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. |
| Karaciğer enzimlerinde yükselme | 3. derece | Klinik açıdan anlamlı olması halinde, en fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda yeniden başlanmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır. | Klinik açıdan anlamlı olması halinde, en fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 5 mcg/m ² /gün dozunda yeniden başlanmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde arttırılmalıdır. |
| | 4. derece | BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir. | BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir. |
| Diğer klinik açıdan anlamlı (tedavi eden hekimin değerlendirmesine göre) advers reaksiyonlar | 3. derece | En fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır. | En fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 5 mcg/m ² /gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde arttırılmalıdır. |
| | 4. derece | BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir. | BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir. |

*NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.0 doğrultusunda. 3. derece şiddetli, 4. derece ise hayatı tehdit edicidir.

Uygulama şekli:

Önemli Not: BLİNCYTO® infüzyon hattı veya intravenöz kateteri özellikle infüzyon torbalarını değiştirirken yıkanmamalıdır. Torbaları değiştirirken veya infüzyonun bitiminde yıkamak aşırı doz uygulanmasına ve komplikasyon gelişmesine sebep olabilir. Çok sayıda lümeni olan venöz kateter kullanıldığında, BLİNCYTO® bunun için ayrılmış tek bir lümeden infüze edilmelidir.

Bu tıbbi ürünün hazırlanması ve kullanılması ile ilgili talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

BLİNCYTO® infüzyonluk çözelti, 96 saate kadar bir süre boyunca infüzyon pompası kullanarak sabit akış hızında sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

BLİNCYTO® infüzyonluk çözelti steril, pirojenik olmayan, protein bağlaması düşük olan, 0,2 mikronluk IV hat içi filtre kullanılarak uygulanmalıdır.

IV hattının hazırlanmasının hesaba katılması ve hastanın BLİNCYTO® dozunun tamamını almasının sağlanması için, karıştırılan BLİNCYTO®'nun başlangıç hacmi (270 mL) hastaya uygulanacak olan hacimden (240 mL) fazla olacaktır.

BLİNCYTO® çözeltisinin infüzyonu, hazırlanan torba üzerindeki eczane etiketinde bulunan talimatlar çerçevesinde aşağıdaki sabit infüzyon hızlarından birinde yapılmalıdır:

- 24 saatlik uygulama için 10 mL/saat infüzyon hızı
- 48 saatlik uygulama için 5 mL/saat infüzyon hızı
- 72 saatlik uygulama için 3,3 mL/saat infüzyon hızı
- 96 saatlik uygulama için 2,5 mL/saat infüzyon hızı

İnfüzyon sürecinin seçimi, infüzyon torbasının değişim sıklığını göz önüne alınarak, tedaviyi uygulayan hekim tarafından yapılmalıdır. Verilen BLİNCYTO®'nun hedef terapötik dozu değişmez.

İnfüzyon torbasının değiştirilmesi

Sterilizasyonun sağlanması için, infüzyon torbası en az her 96 saatte bir olmak üzere bir sağlık mesleği mensubu tarafından değiştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Farmakokinetik analizlere dayanarak, hafif-orta derecedeki renal disfonksiyonlu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). *Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.*

Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik analizlere dayanarak, bazal karaciğer fonksiyonlarının ilaç maruziyeti üzerine etkisi beklenmemektedir ve başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Ciddi düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

BLİNCYTO®'nun 1 yaşın altındaki çocuklarda güvenilirlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. 7 aylıktan küçük çocuklar için herhangi bir veri bulunmamaktadır. Çocuklarla ilgili halihazırda mevcut veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de açıklanmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekli değildir, bkz. Bölüm 5.1. 75 yaşından büyük hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili deneyim sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Blinatumomab veya bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nörolojik Olaylar

Ölümlü sonuçlanan olaylar dahil olmak üzere nörolojik olaylar gözlenmiştir. BLİNCYTO® uygulamasının başlamasından sonra ortaya çıkan 3. derece veya daha yüksek (şiddetli veya hayatı tehdit edici) nörolojik olaylar arasında ensefalopati, nöbetler, konuşma bozuklukları, bilinç bozuklukları, konfüzyon ve disoryantasyon ile koordinasyon ve denge bozuklukları yer almıştır. Nörolojik olay yaşayan hastalarda, birinci olayın ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre tedavinin ilk 2 haftası olmuştur ve olayların çoğu tedaviye ara verilince düzelmiştir. Bu olaylar nadiren BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesine yol açmıştır.

Yaşlı hastalar bilişsel bozukluk, ensefalopati ve konfüzyonun dahil olduğu ciddi nörolojik olaylara daha duyarlı olabilir.

Nörolojik bulgu ve semptomlara ilişkin öyküsü bulunan hastalarda (örneğin baş dönmesi, hipoestezi, hiporefleksi, tremor, diestezi, parestezi ve hafıza bozukluğu) nörolojik olayların görülme (örneğin tremor, baş dönmesi, konfüzyonel durum, ensefalopati ve ataksi) oranının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu hastalar arasında, ilk nörolojik olayın başlamasına kadar geçen medyan süre tedavinin ilk döngüsü içindedir.

Klinik açıdan anlamlı MSS patolojisi veya bu tip bir patoloji öyküsü bulunan hastalar (örn. epilepsi, nöbet, parezi, afazi, inme, ciddi beyin hasarları, demans, Parkinson hastalığı, serebellar hastalık, organik beyin sendromu ve psikoz) klinik çalışmalara dahil edilmediği için, bu hastalarla ilgili deneyim sınırlıdır. Nörolojik olay riskinin bu popülasyonda daha yüksek olma olasılığı vardır. Tedavinin potansiyel yararları nörolojik olaylara ilişkin risk karşısında dikkatle değerlendirilmeli ve bu hastalara BLİNCYTO® uygulanırken daha çok dikkat edilmelidir.

MSS veya beyin-omurilik sıvısında (BOS) belgelenmiş aktif ALL bulunan hastalarda blinatumomab ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda yer alan hastalar MSS’ni hedef alan tedaviyle (örneğin, intratekal kemoterapi) BOS blastlarının temizlenmesinden sonra blinatumomab tedavisi almıştır. Bu nedenle, BOS temizlendikten sonra, BLİNCYTO® tedavisine başlanabilir.

Hastalarda BLİNCYTO® tedavisine başlamadan önce nörolojik bir muayene yapılması ve hastaların nörolojik olaylarla ilgili belirti veya semptomlar için klinik açıdan izlenmesi (örn. yazma testi) önerilmektedir. Söz konusu belirti ve semptomların yönetimi BLİNCYTO® tedavisinin geçici veya kalıcı olarak kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). Nöbet durumunda, uygun antikonvülzan tıbbi ürünlerle (örn. levetirasetam) sekonder profilaksi önerilmektedir.

Enfeksiyonlar

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda sepsis, pnömoni, bakteremi, fırsatçı enfeksiyonlar ve kateter bölgesinde enfeksiyon dahil olmak üzere bazıları hayatı tehdit edici veya ölümcül olan ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu en az 2 olan yetişkin hastalarda ciddi enfeksiyon insidansının ECOG performans durumu 2'nin altında olanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol altında olmayan aktif enfeksiyon bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili deneyim sınırlıdır.

BLİNCYTO® alan hastalar enfeksiyonla ilgili belirti ve semptomlar bakımından klinik açıdan izlenmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Enfeksiyonların yönetimi BLİNCYTO® tedavisinin geçici veya kalıcı olarak kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Sitokin Salıverilme Sendromu

BLİNCYTO® alan hastalarda yaşamı tehdit edebilen veya ölümcül olabilen (derece ≥ 4) sitokin salıverilme sendromu (SSS) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

SSS'nin belirti ve semptomları olabilen ciddi advers olaylar arasında ateş, asteni, baş ağrısı, hipotansiyon, total bilirubin düzeyinde yükselme ve bulantı yer almış; bu olaylar nadiren BLİNCYTO®'nun kesilmesine yol açmıştır. Bir SSS'nin başlamasına kadar geçen medyan süre 2 gün olmuştur. Hastalar bu olaylarla ilgili belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Disemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve kapiller kaçış sendromu (KKS, örn. hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem ve hemokonsantrasyon) yaygın olarak SSS ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kapiller kaçış sendromu ortaya çıkan hastalar hemen tedavi edilmelidir.

SSS koşullarında hemofagositik histiositoz/makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) nadiren bildirilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları klinik açıdan sitokin salıverilme sendromunun (SSS) belirtilerinden ayırt edilemeyecek nitelikte olabilir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyon reaksiyonları genellikle hızla gelişerek, infüzyon başladıktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkmıştır. Ancak, bazı hastalarda infüzyon reaksiyonu başlangıcının geciktiği veya sonraki döngülerde ortaya çıktığı kaydedilmiştir. Hastalar özellikle birinci ve ikinci tedavi döngüsünün başlatılması sırasında infüzyon reaksiyonları için yakın gözlem altında tutulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) kullanımı her tedavi döngüsünün ilk 48 saati sırasında önerilmektedir. İnfüzyon reaksiyonlarının yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). SSS riskini hafifletmek için BLİNCYTO®'yu (1. döngü, 1-7. günler) önerilen başlangıç dozunda başlatmak önemlidir (bkz. Bölüm 4.2).

Bu olayların yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tümör Lizis Sendromu

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda, hayatı tehdit edici veya ölümcül (≥ 4 . derece) olabilen tümör lizis sendromu (TLS) gözlenmiştir.

BLİNCYTO® tedavisi sırasında TLS'nin önlenmesi ve tedavisi için, özellikle lökositöz düzeyi yüksek veya tümör yükü fazla olan hastalarda agresif hidrasyon ve anti-hiperürisemik tedaviler (allopurinol veya rasburikaz gibi) dahil olmak üzere uygun profilaktik önlemler alınmalıdır. Hastalar ilk infüzyondan sonraki 48 saat içinde böbrek fonksiyonu ile sıvı dengesinin takibi dahil olmak üzere TLS ile ilgili belirti veya semptomlar açısından yakından izlenmelidir. Klinik çalışmalarda, orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda TLS insidansının hafif böbrek yetmezliği bulunan veya böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu olayların yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni ve Febril Nötropeni

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda hayatı tehdit edici olgular dahil olmak üzere nötropeni ve febril nötropeni gözlenmiştir. Özellikle ilk döngünün ilk 9 günü süresince olmak üzere, BLİNCYTO® infüzyonu sırasında laboratuvar parametreleri (akyuvar sayısı ve mutlak nötrofil sayısı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) rutin olarak izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Karaciğer Enzimlerinde Yükselme

BLİNCYTO® tedavisi karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeyle ilişkilendirilmiştir. Bu olayların büyük bölümü tedaviye başladıktan sonraki ilk hafta içinde gözlenmiş ve BLİNCYTO® tedavisine ara verilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Özellikle ilk 2 döngünün ilk 48 saati içinde olmak üzere, BLİNCYTO® tedavisine başlanırken ve tedavi süresince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve total bilirubin düzeyleri izlenmelidir. Bu olayların yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pankreatit

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde BLİNCYTO® alan hastalarda yaşamı tehdit eden veya ölümcül pankreatit bildirilmiştir. Bazı vakalarda pankreatite yüksek dozda steroid tedavisi katkı yapmış olabilir.

Hastalar pankreatit belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Hasta değerlendirmesi fizik muayene, serum amilaz ve serum lipaz için laboratuvar değerlendirmesi ile ultrason ve diğer uygun tanısal ölçümler gibi abdominal görüntülemeyi içerebilir. Pankreatitin yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Progresif Multifokal Lökoensefalopatiyi İçeren Lökoensefalopati

BLİNCYTO® alan hastalarda, özellikle önceden kraniyal radyoterapi ve anti-lösemik kemoterapi (sistemik yüksek doz metotreksat veya intratekal sitarabin dahil) almış olanlarda lökoensefalopati göstergesi olan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değişiklikleri gözlenmiştir. Görüntüleme çalışmalarındaki bu değişikliklerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) potansiyeli nedeniyle, hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmelidir. Şüpheli durumlarda, bir nörologla görüşme, beyin MRG ve beyin omurilik sıvısını (BOS) inceleme değerlendirilmelidir, bkz. Bölüm 4.8.

CD19-negatif Nüks

Nüks görülen ve BLİNCYTO® kullanan hastalarda CD19-negatif B-hücreli prekürsör ALL bildirilmiştir. Kemik iliği testi sırasında CD19 ekspresyonu değerlendirmesine özellikle dikkat edilmelidir.

ALL'den Akut Miyeloid Lösemiye (AML) Soy Geçişi

İlk tanıda immünofenotipik ve/veya sitogenetik anormallik saptanmayanlar da dahil olmak üzere, nüks görülen ve BLİNCYTO® kullanan hastalarda ALL'den AML'ye soy geçişi nadiren bildirilmiştir. Nüks görülen tüm hastalar AML varlığı açısından izlenmelidir.

İmmünizasyon

BLİNCYTO® tedavisi sırasında veya sonrasında canlı viral aşılarda ile immünizasyonun güvenliliği araştırılmamıştır. BLİNCYTO® tedavisinin başlangıcından en az 2 hafta öncesinde, tedavi sırasında ve son tedavi döngüsünün ardından B lenfositler normal aralığa dönene kadar canlı virüs aşılılarıyla aşılanma önerilmez.

Gebelik döneminde blinatumomab maruziyetini takiben yeni doğanlarda B hücrelerinde potansiyel azalma olabileceği için, yeni doğanlar B hücresi azalması bakımından izlenmeli ve canlı virüs aşılılarıyla yapılan aşılamalar bebeğin B hücresi sayısı düzeline kadar ertelenmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BLİNCYTO® ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 48 saat süreyle kontrasepsiyon kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

İlaç Hataları

BLİNCYTO® tedavisiyle ilgili ilaç hataları gözlenmiştir. İlaç hatalarının (yetersiz doz ve doz aşımı dahil) en aza indirgenmesi için, hazırlama (sulandırma ve seyreltme dahil) ve uygulama talimatlarına kesinlikle bağlı kalınması son derece önemlidir (bkz. Bölüm 4.2).

Sodyum İçeriği

Bu tıbbi ürün 24 saatlik infüzyonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BLİNCYTO® ile herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. İnsan hepatositlerinde yapılan *in vitro* bir testin sonuçları BLİNCYTO®'nun CYP450 enzim aktivitelerini etkilemediğini düşündürmektedir.

BLİNCYTO® tedavisine başlanması, tedavinin ilk günlerinde geçici bir sitokin salıverilmesine yol açarak CYP450 enzimlerinin baskılanmasına neden olabilir. Dar bir terapötik indekse sahip CYP450 ve taşıyıcı substratlardan oluşan tıbbi ürünleri alan hastalar bu süre boyunca advers etkiler (örn. varfarin) veya ilaç konsantrasyonları (örn. siklosporin) açısından izlenmelidir. Eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünün dozu gerektiğinde ayarlanmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BLİNCYTO® ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 48 saat süreyle kontrasepsiyon kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

BLİNCYTO® ile üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. Farelerde yapılan bir embriyofetal gelişim toksisitesi çalışmasında, mürin vekil molekülü plasentaya geçmiş ve embriyotoksosite veya teratojenisiteye neden olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Gebe farelerde, B ve T hücrelerinde beklenen azalmanın olduğu görülmüş ancak fetuslardaki hematolojik etkiler değerlendirilmemiştir.

BLİNCYTO®'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

BLİNCYTO®'nun potansiyel faydası fetüsün potansiyel riskine ağır basmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik sırasında maruziyet durumunda, ürünün farmakolojik özellikleri nedeniyle yenidoğanlarda B hücrelerinin azalması beklenebilir. Sonuç olarak, yenidoğanlar B hücresi azalması bakımından izlenmeli ve canlı virüs aşılılarıyla yapılan aşılama bebeğin B hücresi sayısı düzeline kadar ertelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

BLİNCYTO®'nun veya metabolitlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Farmakolojik özelliklerinden ötürü, anne sütü alan bir çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Sonuç olarak, tedbir amaçlı bir önlem yaklaşımıyla, BLİNCYTO® ile tedavi sırasında ve tedaviden en az 48 saat sonra emzirmek kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

BLİNCYTO®'nun fertilite üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Mürin vekil molekülü kullanılarak yapılan 13 haftalık toksisite çalışmalarında erkek ya da dişi farelerin üreme organlarında herhangi bir etki yoktur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BLİNCYTO® araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde yüksek düzeyli bir etkiye sahiptir. Konfüzyon ve yönelim bozukluğu, koordinasyon ve denge bozuklukları, nöbet riski ve bilinç bozuklukları ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4). Nörolojik olay potansiyeli nedeniyle, BLİNCYTO® uygulanan hastalar BLİNCYTO® tedavisi süresince araç kullanmaktan ve ağır veya potansiyel olarak tehlikeli makine kullanımı gibi tehlikeli iş ve faaliyetlerden uzak durmalıdır. Hastalara nörolojik olaylarla karşılaşabilecekleri konusunda bilgi verilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bu bölümde tanımlanan advers reaksiyonlar B-hücreli prekürsör ALL hastalarla (N = 1045) yapılan klinik çalışmalar ile tanımlanmıştır .

BLİNCYTO® tedavisi esnasında oluşabilecek en ciddi advers reaksiyonlar: enfeksiyonlar (%22,6), nörolojik olaylar (%12,2), nötropeni/febril nötropeni (%9,1), sitokin salıverilme sendromu (%2,7) ve tümör lizis sendromunu (%0,8) içermektedir.

En yaygın advers reaksiyonlar şunlardır: pireksi (%70,8), enfeksiyonlar – patojen belirsiz (%41,4), infüzyonla ilgili reaksiyonlar (%33,4), baş ağrısı (%32,7), bulantı (%23,9), anemi (%23,3), trombositopeni (%21,6), ödem (%21,4), nötropeni (%20,8), febril nötropeni (%20,4), diyare (%19,7), kusma (%19,0), döküntü (%18,0), karaciğer hepatik enzimlerinde artış (%17,2), öksürük (%15,0), bakteriyel enfeksiyon bozuklukları (%14,1), titreme (%14,1), sitokin salıverilme sendromu (%13,8), lökopeni (%13,8), kabızlık (%13,5), immünooglobulinlerde azalma (%13,4), viral enfeksiyon bozuklukları (%13,3), hipotansiyon (%13,0), sırt ağrısı (%12,5), ürperme (%11,7), karın ağrısı (%10,6), taşikardi (%10,6), insomnia (%10,4), ekstremitelerde ağrı (%10,1) ve mantar enfeksiyonu bozuklukları (%9,6).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda verilmiş olan advers reaksiyonlar sistem organ sınıfları ve sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık kategorileri, B-hücreli prekürsör ALL hastalarının yer aldığı klinik çalışmalarda her bir advers reaksiyon için bildirilen ham insidans oranına göre belirlenmiştir (N = 1045). Her bir sistem organ sınıfının içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların insidansı, sistem organ sınıfları ve sıklık esas alınarak aşağıda listelenmiştir. Sıklık şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

| MedDRA sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Nadir |
|--------------------------------------|--|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Bakteriyel enfeksiyonlar ^{a, b} Viral enfeksiyonlar ^{a, b} Enfeksiyonlar - patojen belirtilmemiş ^{a, b} | Sepsis Pnömoni Fungal enfeksiyonlar ^{a, b} | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Febril nötropeni Anemi ¹ Nötropeni ² Trombositopeni ³ Lökopeni ⁴ | Lökositoz ⁵ Lenfopeni ⁶ | Lenfadenopati Hematofajik histiositoz |
| İmmün sistem hastalıkları | Sitokin salıverilme sendromu ^a | Hipersensitivite | Sitokin fırtınası |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | | Tümör lizis sendromu | |
| Psikiyatrik hastalıklar ^a | Uykusuzluk | Konfüzyon durumu Dezoryantasyon | |

| MedDRA sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Nadir |
|--|--|---|--|
| Sinir sistemi hastalıkları ^a | Baş ağrısı Tremor | Ensefalopati Afazi Parestezi Nöbet Kognitif bozukluk Bellek bozukluğu Sersemlik Somnolans Hipoestezi Kraniyal sinir bozukluğu ^b Ataksi | Konuşma bozukluğu |
| Kardiyak hastalıklar | Taşikardi ⁷ | | |
| Vasküler hastalıklar | Hipotansiyon ⁸ Hipertansiyon ⁹ | Ateş basması | Kapiller kaçış sendromu |
| Respiratuvar, torasik ve mediastinal hastalıklar | Öksürük | Dispne Balgamlı öksürük Solunum yetmezliği Hırıltılı solunum | Egzersiz dispnesi Akut solunum yetmezliği |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulanti Kabızlık Diyare Karın ağrısı Kusma | | Pankreatit ^a |
| Hepatobiliyer bozukluklar | | Hiperbilirubinemi ^a 10 | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Döküntü ¹¹ | | |
| Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları | Sırt ağrısı Ekstremitte ağrısı | Kemik ağrısı | |
| Genel hastalıklar ve uygulama bölgesindeki durumlar | Pireksi ¹² Ödem ¹³ Soğuk algınlığı | Göğüs ağrısı ¹⁴ Ağrı | |
| Araştırmalar | Hepatik enzim artışı ^{a, 15} İmmüoglobulinlerde azalma ¹⁶ | Kilo alma Kan alkalin fosfataz değerinde artış | |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar | İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar ¹⁷ | | |

^a Ek bilgi “Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması” bölümünde verilmiştir.

^b MedDRA Yüksek Seviye Grup Koşulları (MedDRA Versiyon 23,0).

Aynı tıbbi kavramı veya durumu temsil eden olay terimleri birlikte gruplanmış ve yukarıdaki tabloda tek bir advers reaksiyon olarak bildirilmiştir. İlgili advers reaksiyona katkıda bulunan terimler aşağıda belirtilmiştir:

- ¹ Anemi, anemiyi ve hemoglobin düzeyinde azalmayı içerir.
- ² Nötropeni, nötropeniye ve nötrofil sayısında azalmayı içerir.
- ³ Trombositopeni, platelet sayısında azalmayı ve trombositopeniyi içerir.
- ⁴ Lökopeni, lökopeniyi ve akyuvar sayısında azalmayı içerir.
- ⁵ Lökositoz, lökositozu ve akyuvar sayısında artışı içerir.
- ⁶ Lenfopeni, lenfosit sayısında azalmayı ve lenfopeniyi içerir.
- ⁷ Taşikardi; sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, taşikardi, atriyal taşikardi ve ventriküler taşikardiyi içerir.
- ⁸ Hipotansiyon, kan basıncında azalmayı ve hipotansiyonu içerir.
- ⁹ Hipertansiyon, kan basıncında yükselmeyi ve hipertansiyonu içerir.
- ¹⁰ Hiperbilirubinemi, kan bilirubin düzeyinde artışı ve hiperbilirubinemi içerir.
- ¹¹ Döküntü; eritem, döküntü, eritematöz döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, kaşıntılı döküntü, kateter yerinde döküntü, püstüller döküntü, genital döküntü, papüler döküntü ve veziküler döküntüyü içerir.
- ¹² Ateş/pireksi, vücut sıcaklığında artışı ve ateşi içerir.
- ¹³ Ödem; kemik iliği ödemi, periorbital ödem, göz kapağında ödem, gözde ödem, dudak ödemi, yüz ödemi, lokalize ödem, yaygın ödem, ödem, periferik ödem, infüzyon yerinde ödem, ödemli böbrek, skrotal ödem, genital ödem, akciğer ödemi, laringeal ödem, anjioödem, ağız çevresinde ödem ve lenfödemi içerir.
- ¹⁴ Göğüs ağrısı; göğüste rahatsızlık hissini, göğüs ağrısını, göğüste kas-iskelet ağrısını ve kardiyak olmayan göğüs ağrısını içerir.
- ¹⁵ Hepatik enzim artışı; alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama-glutamiltansferaz artışı, karaciğer enzimlerinde artış, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve transaminaz artışı içerir.
- ¹⁶ İmmünoglobulinlerde azalma; kan immünoglobulin G düzeyinde azalma, kan immünoglobulin A düzeyinde azalma, kan immünoglobulin M düzeyinde azalma, globulinlerde azalma, hipogamaglobulinemi, hipoglobulinemi ve immünoglobulinlerde azalmayı içerir.
- ¹⁷ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, infüzyonla ilişkili reaksiyon terimi ile infüzyondan sonraki ilk 48 saat içinde meydana gelen ve ≤ 2 gün süren aşağıdaki olayları içeren birleşik bir terimdir: ateş, sitokin salıverilme sendromu, hipotansiyon, miyalji, akut böbrek hasarı, hipertansiyon, döküntü, takipne, yüzde şişme, yüzde ödem ve eritemöz döküntü.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Nörolojik olaylar

BLİNCYTO® ile tedavi alan Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL hastalarının yer aldığı randomize faz III klinik çalışmada (N = 267) ve tek tedavi kollu faz II klinik çalışmada (N = 189), hastaların %66,0'sında primer olarak MSS içeren bir veya birden fazla (psikiyatrik hastalıklar da dahil) nörolojik advers reaksiyon gözlenmiştir. En yaygın olarak ensefalopati, tremor, afazi ve konfüzyonel durumu içeren ciddi ve derece ≥ 3 nörolojik advers reaksiyonlar hastaların sırasıyla %11,6 ve %12,1'inde izlenmiştir. Nörolojik olayların büyük çoğunluğu (%80,5) klinik olarak geri dönüşümlüdür ve BLİNCYTO®'nin kesilmesiyle düzelmektedir. İlk nörolojik olayın başlangıcına kadar geçen ortalama süre tedavinin ilk iki haftası içindedir. Tek kollu klinik faz II çalışmasının erken aşamalarında bir ölümcül ensefalopati vakası bildirilmiştir.

Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların %62,2'sinde nörolojik olaylar bildirilmiştir (N = 45). Ciddi ve ≥ 3 . derece nörolojik olayların her biri, Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL olan yetişkin hastalarda %13,3 oranında bildirilmiştir.

MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların %71,5'inde (N = 137) nörolojik olaylar bildirilmiş, hastaların %22,6'sında ciddi olaylar meydana gelmiştir. MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL olan yetişkin hastaların sırasıyla %16,1 ve %2,2'sinde ≥ 3 . derece ve ≥ 4 . derece olaylar bildirilmiştir.

Nörolojik olayların klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Enfeksiyonlar

BLİNCYTO® ile tedavi olan hastalarda hayatı tehdit eden veya ölümcül (derece ≥ 4) viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Ek olarak, Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL yetişkin hastalarda yapılan faz II klinik çalışmasında virüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu (örn. Polyoma (BK)) gözlenmiştir. ECOG performans seviyesi başlangıç değeri 2 olan Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL vakalarında, ECOG performans seviyesi < 2 olanlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek insidanda ciddi enfeksiyonların görüldüğü saptanmıştır. Enfeksiyonların klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Sitokin salıverilme sendromu (SSS)

BLİNCYTO® ile tedavi alan Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL hastalarının yer aldığı randomize faz III klinik çalışmada (N = 267) ve tek tedavi kollu faz II klinik çalışmada (N = 189), hastaların %14,7'sinde SSS meydana gelmiştir. Hastaların %2,4'ünde ortalama başlangıç zamanı 2 gün olan ciddi SSS reaksiyonları rapor edilmiştir.

Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların %8,9'unda (N = 45) sitokin salıverilme sendromu bildirilmiş, hastaların %2,2'sinde ciddi olaylar meydana gelmiştir. Herhangi bir ≥ 3 . veya ≥ 4 . derece olay bildirilmemiştir.

MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların %2,9'unda sitokin salıverilme sendromu bildirilmiştir (N = 137). Ciddi ve 3. derece olayların her biri MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL olan yetişkin hastaların %1,5'inde bildirilmiş; ≥ 4 . derece olay bildirilmemiştir.

Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL olan yetişkin hastaların faz II klinik çalışmasında yer alan 1 hastada ve MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların faz II klinik çalışmasında yer alan 1 hastada kapiller kaçış sendromu gözlenmiştir. Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL hastalarının faz II klinik çalışmasında yer alan yetişkin hastalarda kapiller kaçış sendromu gözlenmemiştir.

SSS'nin klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Karaciğer enzimlerinde yükselme

BLİNCYTO® ile tedavi alan Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL hastalarının yer aldığı randomize faz III klinik çalışmada (N = 267) ve tek tedavi kollu faz II klinik çalışmada (N = 189), vakaların %22,4'ünde yüksek karaciğer enzimleri ve

ilişkili belirti/semptomlar rapor edilmiştir. Hastaların sırasıyla %1,5 ve %13,6'sında ciddi ve \geq 3. derece advers reaksiyonlar (ALT artışı, AST artışı ve kan bilirubin düzeyinde artış gibi) gözlenmiştir. İlk olayın ortalama başlangıç zamanı BLİNCYTO® tedavisinin başlangıcından itibaren 4 gündür.

Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların %17,8'inde (N = 45) karaciğer enziminde yükselme olayları bildirilmiş, hastaların %2,2'sinde ciddi olaylar meydana gelmiştir. Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-prekürsör ALL olan yetişkin hastaların sırasıyla %13,3 ve %6,7'sinde \geq 3. derece ve \geq 4. derece olaylar bildirilmiştir.

MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların %12,4'ünde karaciğer enziminde yükselme olayları bildirilmiştir (N = 137). MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastaların sırasıyla %8,0 ve %4,4'ünde \geq 3. derece ve \geq 4. derece olaylar bildirilmiştir.

Hepatik advers reaksiyonların süresi genellikle kısadır ve sıklıkla BLİNCYTO® tedavisinin kesilmesiyle hızla iyileşir.

Karaciğer enzimlerinde yükselmenin klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Pankreatit

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde BLİNCYTO® alan hastalarda yaşamı tehdit eden veya ölümcül pankreatit bildirilmiştir. Medyan ortaya çıkma süresi 7,5 gündür. Pankreatitin klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Progresif multifokal lökoensefalopatiji içeren lökoensefalopati

Lökoensefalopati rapor edilmiştir. Lökoensefalopatili vakalarda beyin MRG/CT bulguları ile sabit konfüzyonel durum, tremor, kognitif bozukluklar, ensefalopati ve konvülsiyonu içeren ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Progresif multifokal lökoensefalopatinin (PML) gelişmesi için bir potansiyel olmasına rağmen, klinik çalışmalarda teyit edilmiş PML vakası hiç rapor edilmemiştir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, BLİNCYTO® ile tedavi edilen yetişkin ALL'li hastaların %3'ünden daha azında anti-blinatumomab antikor testinde pozitif sonuç elde edilmiştir. Bu hastaların 6'sında *in vitro* nötralize edici aktiviteye sahip anti-blinatumomab antikorları vardı. BLİNCYTO® ile tedavi edilen nükseden veya dirençli pediyatrik ALL'li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda hiçbir anti-blinatumomab antikor testi tespit edilmemiştir.

Klinik olarak anlamlı etkiye sahip nötralize edici antikor oluşumundan şüphelenilen durumlarda antikor testi yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

BLİNCYTO® nükseden veya dirençli prekürsör B-hücreli ALL'li çocuklarda, 7 aylıktan 17 yaşına kadar 70 pediyatrik hastanın önerilen doz rejimi ile tedavi edildiği bir tek kollu faz I/II doz araştırma/değerlendirme çalışması (MT103-205) ile incelenmiştir.

En sık bildirilen ciddi advers olaylar ateş (%11,4), febril nötropeni (%11,4), sitokin salıverilme sendromu (%5,7), sepsis (%4,3), cihazla ilgili enfeksiyon (%4,3), doz aşımı (%4,3), konvülsiyon (%2,9), solunum yetmezliği (%2,9), hipoksi (%2,9), pnömoni (%2,9) ve çoklu organ yetmezliği (%2,9) olmuştur.

BLİNCYTO® ile tedavi alan pediyatrik hastalardaki advers reaksiyonlar, tip açısından yetişkin hastalarda görülenlere benzer bulunmuştur. Yetişkin popülasyona kıyasla pediyatrik popülasyonda daha sık görülen (\geq %10 fark) advers reaksiyonlar arasında anemi, trombositopeni, lökopeni, ateş, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, kilo alma ve hipertansiyon yer almıştır.

Advers olayların tipi ve sıklığı, farklı pediyatrik alt gruplar genelinde (cinsiyet, yaş ve coğrafi bölge) benzerlik sergilemiştir.

Çalışmada (MT103-205), önerilen dozdan daha yüksek dozlarda, hayatı tehdit eden sitokin salıverilme sendromu (SSS) ve tümör lizis sendromu (TLS) zemininde bir ölümcül kardiyak hastalık meydana gelmiştir, bkz. Bölüm 4.4.

BLİNCYTO® 1 ile 18 yaşları arasındaki 54 hastanın ilk kez nüks görülen yüksek riskli B-hücreli prekürsör ALL için önerilen dozaj rejimiyle tedavi edildiği randomize, kontrollü, açık etiketli bir faz III çalışmada (20120215) ilk kez nüks görülen yüksek riskli B-hücreli prekürsör ALL'li pediyatrik hastalarda da değerlendirilmiştir. BLİNCYTO®'nun 20120215 çalışmasındaki güvenilirlik profili nükseden ya da dirençli B-hücreli prekürsör ALL popülasyonu ile daha önce yapılan çalışmalarla tutarlıdır.

Diğer özel popülasyonlar

\geq 75 yaş ve üstü hastalarda BLİNCYTO® ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Genellikle, güvenilirlik; BLİNCYTO® ile tedavi gören yaşlı hastalar (\geq 65 yaş) ve 65 yaştan daha genç olan hastalar arasında benzerdir. Ancak, yaşlı hastalar kognitif bozukluk, ensefalopati ve konfüzyon gibi ciddi nörolojik olaylara daha elverişlidirler.

BLİNCYTO® ile tedavi alan yaşlı MRH pozitif ALL hastalarında hipogamaglobulinemi riski, genç hastalara kıyasla daha yüksek olabilir. BLİNCYTO® ile tedavi sırasında yaşlı hastaların immünoglobulin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kısa süre içinde BLİNCYTO®'nun önerilen terapötik dozunun 133 katının uygulandığı bir hasta dahil olmak üzere, doz aşımı olguları gözlenmiştir. Doz aşımı olayları önerilen terapötik doz ile gözlenen reaksiyonlarla tutarlı advers reaksiyonlar olmuş, bunlar arasında ateş, tremor ve

baş ağrısı yer almıştır. Doz aşımı durumunda infüzyona geçici olarak ara verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir. Tüm toksisite ortadan kalktığında, infüzyonun kesilmesinden sonra 12 saatten daha erken bir süre olmamak üzere BLİNCYTO®'nun doğru terapötik dozda yeniden başlatılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC19

Etki mekanizması

Blinatumomab, özellikle B hücre serisinden gelen hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen CD19'a ve T hücresi yüzeyinde eksprese edilen CD3'e bağlanan bispesifik bir T hücresi bağlayıcı (BiTE®) moleküldür. T hücresi reseptör kompleksindeki (TCR) CD3 ile benign ve malign B hücrelerinde bulunan CD19'u bağlayarak endojen T hücrelerini aktive etmektedir. Blinatumomab immünoterapisinin anti-tümör aktivitesi özgün bir TCR'ye sahip olan T hücrelerine veya kanser hücrelerinin sunduğu peptid antijenlere bağlı değildir; ancak, poliklonal yapılıdır ve hedef hücrelerdeki insan lökosit antijeninden (HLA) bağımsızdır. Blinatumomab T hücresi ile tümör hücresi arasındaki sitolitik sinapsın oluşmasına aracılık etmekte, proliferen olan hücrelerin ve istirahatte olan hedef hücrelerin öldürülmesi için proteolitik enzimlerin salınımını sağlamaktadır. Blinatumomab hücre adezyonu moleküllerinin geçici up-regülasyonu, sitolitik proteinlerin üretimiyle, inflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla ve T hücrelerinin poliferasyonu ile ilişkilidir ve CD19+ hücrelerinin eliminasyonuna yol açmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Çalışılan hastalarda tutarlı immün-farmakodinamik yanıtlar gözlenmiştir. 4 haftanın üzerinde devamlı infüzyon tedavisi esnasında, farmakodinamik yanıt; T-hücre aktivasyonu ve başlangıç redistribüsyon, ani periferel B-hücre azalması ve geçici sitokin yüksekliği ile karakterizedir.

Periferel T hücre redistribüsyonu (örn. kan damarları endoteline T hücre adezyonu ve/veya dokuya transmigrasyon) BLİNCYTO® infüzyonunun başlangıcında veya doz artırımında oluşmaktadır. T hücre sayısı başlangıçta 1 ila 2 gün içinde azalır ve daha sonra hastaların büyük çoğunluğunda 7 ila 14 gün arasında bazal seviyelere geri döner. T hücre sayısının bazalın üzerine çıkması (T hücre ekspansiyonu) birkaç hastada gözlenmiştir.

Hastaların büyük çoğunluğunda ≥ 5 mcg/m²/gün veya ≥ 9 mcg/gün dozlarındaki tedavi süresince periferel B hücre sayısı, aniden ölçülemeyen seviyeye düşer. Periferel B hücre sayısında tedavi döngüleri arasındaki 2 haftalık tedavi verilmeyen dönem süresince hiçbir iyileşme gözlenmemiştir. B hücrelerinde tamamlanmamış düşüş, 0,5 mcg/m²/gün ve 1,5 mcg/m²/gün dozlarda ve yüksek dozlarda birkaç yanıtsızda görülmektedir.

Periferel lenfositler pediatrik hastalarda ölçülmemiştir.

IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , ve IFN- γ içeren sitokinler ölçülmüştür ve IL-6, IL-10 ve IFN- γ daha çok yükselmiştir. Sitokinlerdeki geçici yükseklik BLİNCYTO® infüzyonunun başlangıcını takiben ilk 2 günde gözlenmiştir. Yüksek sitokin seviyeleri infüzyon süresince 24

ila 48 saat içinde bazal seviyeye dönmektedir. Sonraki tedavi sikluslarında sitokin artışı, birkaç hastada birinci tedavi siklusunun ilk 48 saati ile karşılaştırıldığında daha az şiddetli olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Philadelphia kromozomu negatif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL

Aşağıda tanımlanan faz II ve faz III klinik çalışmalarda nüks veya yanıtız B-prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) bulunan, en az 18 yaşında olan toplam 456 hastaya BLİNCYTO® verilmiştir.

BLİNCYTO®'nun güvenlilik ve etkililiği standart kemoterapiye (SOC) kıyasla açık etiketli, çok merkezli bir faz III çalışmada (TOWER) değerlendirilmiştir. Uygun olarak değerlendirilen hastalar ≥ 18 yaşında ve ECOG durumu ≤ 2 olan, nükseden veya dirençli B-prekürsör ALL hastalarıdır (kemik iliğinde $> \%5$ blast bulunan ve allojenik HKHN'den sonra herhangi bir zamanda nüks görülen, ilk remisyon süresi < 12 ay olmak üzere ilk nüksün tedavi edilmemiş olduğu veya son tedaviye direnç görülen hastalar).

Hastalar BLİNCYTO® veya önceden belirlenmiş, araştırmacı tarafından seçilen, 4 SOC temel kemoterapi rejiminden 1'ini almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, yaşa (< 35 yaş ve ≥ 35 yaş), önceki kurtarma tedavisine (evet ve hayır) ve olur verildiği zaman değerlendirildiği üzere önceden allojenik HKHN durumuna (evet ve hayır) göre gruplanmıştır. Demografik özelliklerin ve başlangıç özelliklerinin iki tedavi kolu arasında iyi dengeli olduğu görülmüştür (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Faz III çalışmasındaki (TOWER) demografi ve başlangıç özellikleri

| Özellik | BLİNCYTO® (N = 271) | Standard Kemoterapi (N = 134) |
|---|------------------------|----------------------------------|
| Yaş | | |
| Medyan, yıl (min, maks.) | 37 (18; 80) | 37 (18; 78) |
| Ortalama, yıl (SS) | 40,8 (17,1) | 41,1 (17,3) |
| ≥ 65 yaş, n (%) | 33 (12,2) | 15 (11,2) |
| Önceki kurtarma tedavisi | 164 (60,5) | 80 (59,7) |
| 0 | 114 (42,1) | 65 (48,5) |
| 1 | 91 (33,6) | 43 (32,1) |
| ≥ 2 | 66 (24,3) | 26 (19,4) |
| Önceki allo-HKHN | 94 (34,7) | 46 (34,3) |
| ECOG Durumu - n (%) | | |
| 0 | 96 (35,4) | 52 (38,8) |
| 1 | 134 (49,4) | 61 (45,5) |
| 2 | 41 (15,1) | 20 (14,9) |
| Direnç durumu - n (%) | | |
| Birincil refrakter | 46 (17,0) | 27 (20,1) |
| Kurtarma tedavisine refrakter | 87 (32,1) | 34 (25,4) |
| Maksimum santral/lokal kemik iliği blastı - n (%) | | |
| $\geq \%50$ | 201 (74,2) | 104 (77,6) |

allo-HKHN = allojenik hematopoietik kök hücre nakli

| Özellik | BLİNCYTO® (N = 271) | Standard Kemoterapi (N = 134) |
|---------|------------------------|----------------------------------|
|---------|------------------------|----------------------------------|

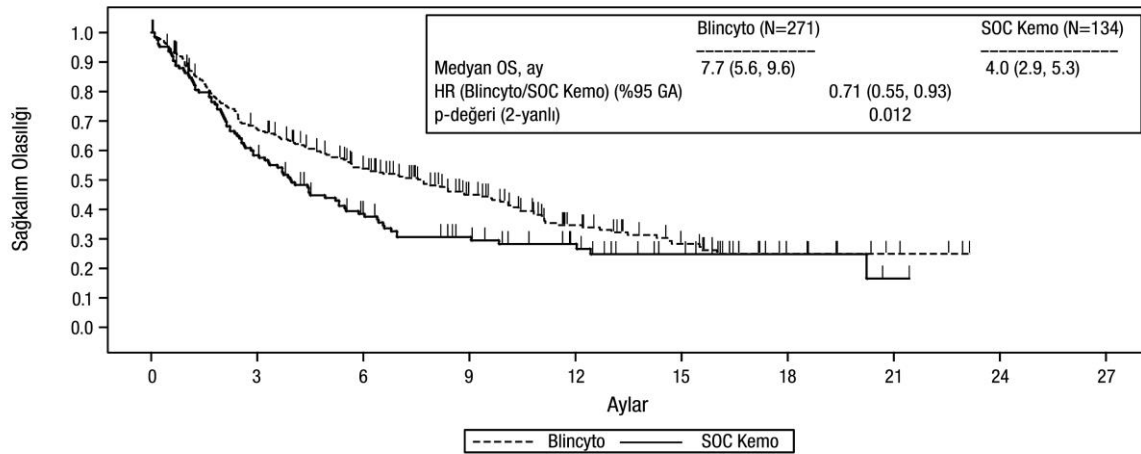
SOC = standart kemoterapi

BLİNCYTO® sürekli IV infüzyon olarak uygulanmıştır. İlk döngüde başlangıç dozu 1 hafta süreyle 9 mcg/gün, sonrasında 3 hafta süreyle 28 mcg/gün olmuştur. Hedef doz olan 28 mcg/gün 2. döngüde ve sonraki döngülerde her bir döngünün 1. gününde başlanarak kullanılmıştır. Advers olay gelişmesi halinde doz ayarlaması yapılmasına izin verilmiştir. BLİNCYTO® alan 267 hastada tamamlanan tedavi döngülerinin ortalama sayısı 2,0 olurken; SOC kemoterapi alan 109 hastada tedavi döngülerinin ortalama sayısı 1,3 olmuştur.

Primer sonlanım noktası olarak genel sağkalım (GS) değerlendirilmiştir. Medyan GS, SOC kemoterapi kolunda 4,0 ay (%95 GA: 2,9; 5,3), BLİNCYTO® kolunda ise 7,7 ay (%95 GA: 5,6; 9,6) olmuştur. Tedavi kolları arasındaki tehlike oranı (%95 GA) BLİNCYTO® lehine olmak üzere 0,71 (0,55; 0,93) olmuş ve BLİNCYTO® kolunda tehlike oranında %29'luk bir azalma olduğunu göstermiştir (p değeri = 0,012 [gruplanmış log-sıra testi]), bkz. Şekil 1. GS bulgularındaki tutarlılık, gruplama faktörlerine göre alt gruplarda da gösterilmiştir.

HKHN zamanında sansürleme yapıldıktan sonra tutarlı bulgular gözlenmiş; HKHN zamanında sansürlenilen medyan GS, BLİNCYTO® grubunda 6,9 ay (%95 GA: 5,3; 8,8) ve SOC grubunda 3,9 ay (%95 GA: 2,8; 4,9) olmuştur (HR, 0,66; %95 GA: 0,50; 0,88; p değeri = 0,004). Anti-lösemik tedavi almayan tüm yanıt verenler arasında allo-HKHN sonrası mortalite oranı BLİNCYTO® grubunda 10/38 (%26,3; %95 GA: 13,4; 43,1) ve SOC grubunda 3/12 (%25; %95 GA: 5,5; 57,2) olarak saptanmış; allo-HKHN'den 100 gün sonra bu mortalite oranı BLİNCYTO® grubunda 4/38 (%12,4; %95 GA: %4,8, %29,9) ve SOC grubunda 0/12 (%0; %95 GA: hesaplanmayan değer) şeklinde kaydedilmiştir. Çalışmadaki diğer temel sonlanım noktalarında elde edilen etkililik bulguları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi



Risk Altındaki Hastaların Sayısı

| | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| Blincyto | 271 | 176 | 124 | 79 | 45 | 27 | 9 | 4 | 0 | 0 |
| SOC Kemo | 134 | 71 | 41 | 27 | 17 | 7 | 4 | 1 | 0 | 0 |

Sansürlenilen bir olgu | Dikey Çubukla gösterilmiştir

GRH2337TR v2

Tablo 3: Philadelphia kromozomu negatif nüksetmiş veya yanıtız B-prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) bulunan, en az 18 yaşındaki hastalara ilişkin etkililik bulguları (TOWER)

| | BLİNCYTO® (N = 271) | Standart Kemoterapi (N = 134) |
|--|--------------------------------|--|
| Tam remisyon (CR) | | |
| CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [%95 GA] | 119 (43,9) (37,9; 50,0) | 33 (24,6) (17,6; 32,8) |
| Tedavi farkı [%95 GA] | 19,3 (9,9; 28,7) | |
| p değeri | < 0,001 | |
| CR, n (%) [%95 GA] | 91 (33,6) (28,0; 39,5) | 21 (15,7) (10,0; 23,0) |
| Tedavi farkı [%95 GA] | 17,9 (9,6; 26,2) | |
| p değeri | < 0,001 | |
| Olaysız sağkalm^d | | |
| 6 aylık tahmin % [%95 GA] | 30,7 (25,0; 36,5) | 12,5 (7,2; 19,2) |
| 18 aylık tahmin % [%95 GA] | 9,5 (5,1; 15,6) | 7,9 (3,7; 14,2) |
| Risk Oranı [%95 GA] | 0,55 (0,43; 0,71) | |
| Hematolojik yanıt süresi- Olaya kadar geçen medyan süre [%95 GA] | | |
| CR | 8,3 (5,7; 10,7) | 7,8 (2,2; 19,0) |
| CR/CRh [*] /CRi | 7,3 (5,8; 9,9) | 4,6 (1,8; 19,0) |
| CR/CRh[*]/CRi için MRH yanıtı^e | | |
| MRH değerlendirilebilir hastalar (%) [%95 GA] ^f | 74/97 (76,3) (66,6; 84,3) | 16/33 (48,5) (30,8; 66,5) |
| MRH yanıt süresi- Olaya kadar geçen medyan süre [%95 GA] | 4,5 ay (3,6; 9,0) | 3,8 ay (1,9; 19,0) |
| Başlangıç sonrası allo-HKHN - n (%) | | |
| Toplam gönüllüler | 65 (24) | 32 (23,9) |
| Hematolojik yanıt verenler (CR/CRh [*] /CRi) | 50 (42,0) | 18 (54,5) |
| Nakil yapılan tüm hastalarda allo-HKHN'ye kadar geçen süre Olaya kadar geçen medyan süre (çeyrekler arası aralık) | 3,7 ay (3,0; 5,3) (N = 65) | 3,1 ay (2,6; 4,3) (N = 32) |
| CR/CRh[*]/CRi yanıt verenlerde allo-HKHN'ye kadar geçen süre Olaya kadar geçen medyan süre [%95 GA] (KM tahmini) | 11,3 ay (5,2; NE) (N = 119) | 3,6 ay (2,3; 7,2) (N = 33) |
| allo-HKHN'den sonra 100 günlük mortalite | | |
| n/N (%), [%95 GA] | 4/38; 12,4% (4,8; 29,9) | 0/12; 0,0% (0,0; NE) |

^a CR; kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının tam olarak iyileşmiş olması (trombosit > 100.000/mikrolitre ve mutlak nötrofil sayısı [ANC] > 1.000/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.

^b CRh^{*} (kısmi hematolojik iyileşmeyle tam remisyon); kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının kısmi olarak iyileşmiş olması (trombosit > 50.000/mikrolitre ve ANC > 500/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.

- c CRi (yetersiz hematolojik iyileşmeyle tam remisyon); kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının yeterince iyileşmemiş olması (trombosit $>$ 100.000/mikrolitre veya ANC $>$ 1.000/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- d Olaysız sağkalım süresi, randomizasyon zamanından CR/CRh*/CRi ulaşıldıktan sonra nüksü gösteren hastalık değerlendirme tarihi veya ölüme kadar (hangisi daha önceyse) hesaplanmıştır. Tedavi başladıktan sonra 12 hafta içinde CR/CRh*/CRi ulaşamayan gönüllüler, tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve bunlara 1 günlük olaysız sağkalım (EFS) süresi atanır.
- e MRH yanıtı, PCR veya akım sitometrisi $< 1 \times 10^{-4}$ olan MRH şeklinde tanımlanmıştır.
- f CR/CRh*/CRi elde eden ve başlangıç sonrası değerlendirilebilir MRH değerlendirmesi bulunan hastalar.

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

Hastalar tarafından bildirilen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (HRQoL), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi – Çekirdek 30 (EORTC QLQ-C30) kullanılarak ölçülmüştür. Bir post-hoc duyarlılık analizinde, bakım standardına kıyasla BLİNCYTO[®], global sağlık durumu [medyan BLİNCYTO[®] karşısında bakım standardı 8,1 aya karşılık 1,0 ay; Risk oranı = 0,60 (%95 GA = 0,42; 0,85)], fonksiyonel ölçekler, semptom ölçekleri ve bireysel öğelerde klinik olarak anlamlı HRQoL kötüleşmesine (başlangıca göre \geq 10 puan kötüleşme) kadar geçen süreyi tutarlı olarak geciktirmiştir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sonuçları bir post hoc duyarlılık analizine dayalı olduğundan, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

BLİNCYTO[®] ayrıca açık etiketli, çok merkezli ve tek tedavi kollu 189 hastalık bir faz II çalışmasında değerlendirilmiştir (MT103-211). En az 18 yaşında olup, Philadelphia kromozomu negatif nüks veya yanıtız B-hücreli prekürsör ALL bulunan hastalar (ilk kurtarma tedavisinde \leq 12 aylık remisyon süresiyle nüks gelişen veya ilk kurtarma tedavisinden sonra nüks gelişen ya da yanıtız hale gelen veya allojenik HKHN sonraki 12 ay içinde nüks gelişen ve kemik iliğinde \geq %10 blast bulunan) uygun olarak değerlendirilmiştir.

Premedikasyon, tedavi döngüsü başına BLİNCYTO[®] dozu ve uygulama yolunun, faz III çalışması ile aynı olması sağlanmıştır. Hastalara BLİNCYTO[®] tedavisine başlamadan önceki 1 hafta içinde kurumsal veya ulusal kılavuza göre bir intratekal rejimden oluşan zorunlu beyin-omurilik sıvısı profilaksisi ile premedikasyon uygulanmıştır. BLİNCYTO[®] sürekli IV infüzyon olarak uygulanmıştır. İlk döngüde başlangıç dozu 1 hafta süreyle 9 mcg/gün, sonrasında 3 hafta süreyle 28 mcg/gün olmuştur. Hedef doz olan 28 mcg/gün 2. döngüde ve sonraki döngülerde her bir döngünün 1. gününde başlanarak kullanılmıştır. Advers olay gelişmesi halinde doz ayarlaması yapılmasına izin verilmiştir. Tedavi edilen popülasyonda en az bir infüzyon BLİNCYTO[®] uygulanan 189 hasta yer almış; medyan tedavi döngülerinin sayısı 1,6 olmuştur. BLİNCYTO[®] tedavisine yanıt veren ancak sonradan nüks gelişen hastalara yeniden BLİNCYTO[®] tedavisi alma seçeneği sunulmuştur. Tedavi alan hastalar genelinde medyan yaşın 39 olduğu (aralık: 18 ila 79 yaş; 65 yaş ve üstü 25 hastayı içeriyor), 189 hastanın 64'üne (%33,9) BLİNCYTO[®] uygulanmadan önce HKHN yapılmış, 189 hastanın 32'si (%16,9) en az 2 kurtarma tedavisi almıştır.

Primer sonlanım noktası BLİNCYTO[®] tedavisinin iki döngüsü içindeki CR/CRh* oranı olmuştur. Değerlendirilebilen 189 hastanın seksen biri (%42,9) iki tedavi döngüsü içinde CR/CRh* elde etmiş, yanıtların büyük bölümü (81'de 64) tedavinin 1. döngüsünde ortaya çıkmıştır. Yaşlı popülasyonda (\geq 65 yaş) 25 hastanın 11'i (%44,0) ilk 2 tedavi döngüsü içinde

CR/CRh* elde etmiştir (yaşlılarda güvenilirlik için bkz. Bölüm 4.8). Konsolidasyon döngülerinde dört hastada CR elde edilmiş, sonuç olarak kümülatif CR oranı %35,4 olmuştur (189'da 67; %95 GA: %28,6 - %42,7). BLİNCYTO® ile indüklenen CR/CRh* süresi içinde, 189 hastadan otuz ikisine (%17) allojenik HKHN yapılmıştır (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: Philadelphia Kromozomu Negatif Nüks veya Yanıtsız B-prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), en az 18 Yaşındaki Hastalara İlişkin Etkililik Bulguları (MT103-211)

| | n (%) n = 189 | [%95 GA] |
|---|--------------------------------|------------------|
| Tam remisyon (CR) ¹ /Kısmi hematolojik iyileşmenin eşlik ettiği tam remisyon (CRh*) ² | 81 (%42,9) | [%35,7 - %50,2] |
| CR | 63 (%33,3) | [%26,7 - %40,5] |
| CRh* | 18 (%9,5) | [%5,7 - %14,6] |
| Blastsız hipoplastik veya aplastik kemik iliği ³ | 17 (%9,0) | [%5,3 - %14,0] |
| Kısmi remisyon ⁴ | 5 (%2,6) | [%0,9 - %6,1] |
| CR/CRh* için medyan nüks gelişmeden ⁵ sağkalım | 5,9 ay | [4,8 ila 8,3 ay] |
| Medyan genel sağkalım | 6,1 ay | [4,2 ila 7,5 ay] |

1. CR kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının tam olarak iyileşmiş olması (trombosit $>$ 100.000/mikrolitre ve mutlak nötrofil sayısı [ANC] $>$ 1.000/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
2. CRh* kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının kısmi olarak iyileşmiş olması (trombosit $>$ 50.000/mikrolitre ve ANC $>$ 500/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
3. Blastsız hipoplastik veya aplastik kemik iliği, kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının yetersiz düzeyde iyileşmiş olması (trombosit \leq 50.000/mikrolitre ve/veya ANC \leq 500/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
4. Kısmi remisyon, başlangıca göre en az %50 azalma ile birlikte kemik iliğinde blast oranının %6 ile %25 arasında olması şeklinde tanımlanmıştır.
5. Nüks, hematolojik nüks (tam yanıtın ardından kemik iliğinde %5'in üzerinde blastlar) veya ekstramedüller nüks olarak tanımlanmıştır.

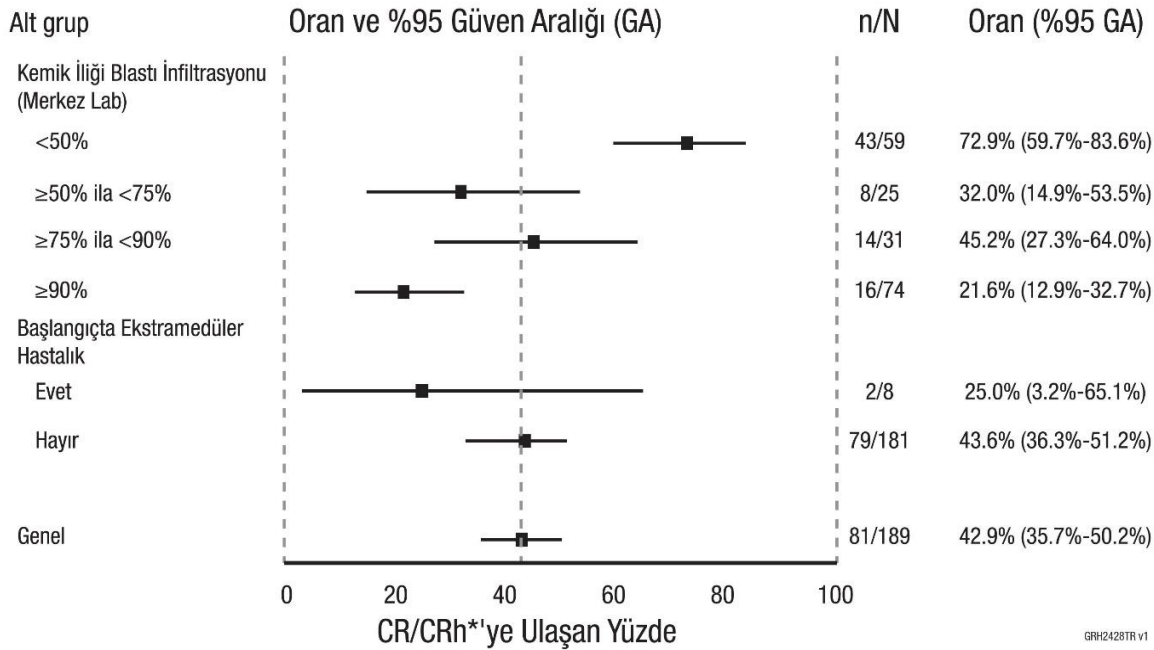
Önceden belirlenen araştırma amaçlı bir analizde, CR/CRh* bulunan ve MRH'nin değerlendirilebildiği 73 hastanın 60'ında (%82,2) MRH yanıtı da (PCR ile $<$ 1×10^{-4} olan MRH şeklinde tanımlanır) saptanmıştır.

Daha önce allojenik HKHN yapılmış hastalar, daha önce HKHN yapılmamış olanlara benzer yanıt oranları sergilemiş, daha yaşlı hastalarda daha genç hastalara benzer yanıt oranları görülmüş ve remisyon oranlarında önceki kurtarma tedavisi basamaklarının sayısına bağlı önemli bir fark gözlenmemiştir.

Tarama sırasında MSS dışı/testis dışı ekstramedüller hastalık (en az 1 adet \geq 1,5 cm lezyon olarak tanımlanmıştır) bulunan hastalarda (N = 8/189) klinik yanıt oranları (%25 [%95 GA: 3,2 - 65,1] ekstramedüller hastalık kanıtı olmayanlara kıyasla daha düşük olmuştur (N = 181, %43,6 [%95 GA: 36,3 - 51,2]) (bkz. Şekil 2).

Başlangıçta kemik iliği blast hücrelerinin yüzdesi ile ölçüldüğü üzere en yüksek (≥ 90) tümör yüküne sahip hastalarda da %21,6 (%95 GA 12,9 - 32,7) CR/CRh* oranıyla klinik açıdan anlamlı yanıt saptanmıştır (bkz. Şekil 2). Tümör yükü düşük (< 50) olan hastalar, %72,9 CR/CRh* oranıyla BLİNCYTO® tedavisine en iyi yanıt verenler olmuştur (%95 GA 59,7 - 83,6).

Şekil 2. MT103-211 Çalışması için İlk İki Döngü Sırasında CR/CRh* oranının meta analiz diyagramı (primer analiz kümesi)



n = belirtilen altgrupta ilk iki döngü sonunda CR veya CRh* elde eden hasta sayısı.

N = belirtilen altgruptaki toplam hasta sayısı.

İlk remisyonu takiben 12 aydan uzun süre sonra veya ilk remisyonda HKHN'yi takiben 12 aydan uzun süre sonra meydana gelen bir nüks olarak tanımlanan gecikmiş tip ilk B-hücreli prekürsör ALL nüksünün görüldüğü hastalarla ilgili veriler sınırlıdır. Klinik faz II çalışmalarda, bireysel çalışmalardaki tanıma göre gecikmiş tip ilk nüksün meydana geldiği hastaların %88,9'u (8/9), ilk 2 tedavi döngüsü içinde CR/CRh* elde etmiş, %62,5'inde (6/9) MRH yanıtı kaydedilmiş ve %37,5'ine (3/9) BLİNCYTO® ile tedaviden sonra allojenik HKHN yapılmıştır. Medyan genel sağkalım (GS) 17,7 ay olmuştur (%95 GA 3,1 - hesaplanamayan değer).

Randomize, açık etiketli, çok merkezli faz III çalışmada (TOWER), nakil sonrası gecikmiş tip ilk nüksün görüldüğü ve BLİNCYTO® ile tedavi edilen hastaların %70'i (7/10) ilk 2 tedavi döngüsü içinde CR/CRh* elde etmiş, SOC kemoterapi alanlarda bu oran %20 (1/5) olmuştur. Tedaviden sonra allojenik HKHN uygulananların oranı %20 (2/10) ve %40 (2/5) olurken, MRH yanıtı saptananların oranı yüzde elli (5/10) ve %0 (0/5) olarak kaydedilmiştir. Medyan GS BLİNCYTO® grubu için 15,6 ay (%95 GA 5,5 - hesaplanamayan değer) ve SOC kemoterapi grubu için 5,3 ay (%95 GA 1,1 - hesaplanamayan değer) şeklindedir.

Philadelphia kromozomu pozitif nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL

BLİNCYTO®'nun etkililiği ve güvenliliği bir açık etiketli, çok merkezli, tek kollu bir faz II çalışmasında (ALCANTARA) değerlendirilmiştir. 18 yaş ve üzeri, Philadelphia kromozomu

pozitif B-hücreli prekürsör ALL olan, en az 1 ikinci jenerasyon veya daha geç tirozin kinaz inhibitörüne (TKİ) direnç göstermiş veya nüks geliştirmiş ya da ikinci jenerasyon TKİ tolere edemeyen ve imatinib mesilatı tolere edemeyen veya dirençli hastalar çalışmaya uygun kabul edilmiştir.

BLİNCYTO® , sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Birinci döngüde, başlangıç dozu 1. hafta için 9 mcg/gün iken, kalan üç haftada 28 mcg/gün kullanılmıştır. 28 mcg/gün dozu, ikinci döngüde ve sonraki döngülerde her döngünün 1. gününden itibaren uygulanmıştır. Advers olaylar durumunda doz ayarlamasına izin verilmiştir. Tedavi edilen popülasyonda, en az bir BLİNCYTO® infüzyonu almış 45 hasta vardı; medyan tedavi döngüsü sayısı 2,2 idi (hasta demografisi ve başlangıç özellikleri için Tablo 5'e bakınız).

Tablo 5: Faz II çalışmasındaki (ALCANTARA) demografi ve başlangıç özellikleri

| Özellik | BLİNCYTO® (N = 45) |
|--|-----------------------|
| Yaş | |
| Medyan, yıl (min, maks.) | 55 (23; 78) |
| Ortalama, yıl (SS) | 52,8 (15) |
| ≥ 65 yaş ve < 75 yaş, n (%) | 10 (22,2) |
| ≥ 75 yaş, n (%) | 2 (4,4) |
| Erkek, n (%) | 24 (53,3) |
| İrk, n (%) | |
| Asyalı | 1 (2,2) |
| Siyah (veya Afro-Amerikan) | 3 (6,7) |
| Diğer | 2 (4,4) |
| Beyaz | 39 (86,7) |
| Hastalık öyküsü, n (%) | |
| Geçmiş TKİ tedavisi ^a | |
| 1 | 7 (15,6) |
| 2 | 21 (46,7) |
| ≥ 3 | 17 (37,8) |
| Önceki kurtarma tedavisi | 31 (61,9) |
| Önceki allo-HKHN ^b | 20 (44,4) |
| Kemik iliği blastları ^c , n (%) | |
| ≥ %50 ila < %75 | 6 (13,3) |
| ≥ %75 | 28 (62,2) |

^a Ponatinibe yanıt vermeyen hasta sayısı = 23 (%51,1)

^b Allo-HKHN = allojenik hematopoietik kök hücre nakli

^c Merkezi olarak değerlendirilen

Primer sonlanım noktası BLİNCYTO® ile iki tedavi döngüsünde CR/CRh* oranı idi. 45 hastanın on altısı (%35,6) ilk iki tedavi döngüsünde CR/CRh* yanıtına ulaşmıştır. İlk iki döngüde CR/CRh* yanıtına ulaşan 16 hastadan, CR'ye ulaşan 14 hastanın 12'si (%85,7) ve CRh* ulaşan 2 hastanın 2'si (%100) ayrıca bir MRH tam yanıtına ulaşmıştır (bkz. Tablo 6).

İki hasta sonraki döngüler sırasında CR'ye ulaşmış, kümülatif CR oranı %35,6 olmuştur. (45 hastanın 16'sı; %95 GA: 21,9 – 51,2). 16 hastanın beşinde (%31,3), BLİNCYTO® ile indüklenen CR/CRh* sırasında allojenik HKHN yapılmıştır.

Tablo 6: 18 yaş ve üzeri, Philadelphia Kromozomu Pozitif Nükseden veya Dirençli B-Hücreli Prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemili (ALL) Hastalarda Etkililik Bulguları (ALCANTARA)

| | N = 45 |
|---|-----------------------------------|
| Tam remisyon (CR) ^a /Kısmi hematolojik iyileşmeyle tam remisyon (CRh*) ^b , n (%) [%95 GA] | 16 (35,6) [21,9; 51,2] |
| CR | 14 (31,1) [18,2; 46,6] |
| CRh* | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| CRi ^c (CRh* olmadan), n (%) [%95 GA] | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| Blast içermeyen hipoplastik veya aplastik kemik iliği (CRi olmadan) ^d , n (%) [%95 GA] | 3 (6,7) [1,4; 18,3] |
| Kısmi remisyon ^e , n (%) [%95 GA] | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| Tam MRH yanıtı ^f , n (%) [%95 GA] | 18 (40,0) (25,7, 55,7) |
| CR/CRh* için medyan nüks olmadan sağkalım ^g (RFS) [%95 GA] | 6,7 ay [4,4 ila NE ^h] |
| Medyan Genel Sağkalım [%95 GA] | 7,1 ay [5,6 ila NE ^h] |

- ^a CR; kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının tam olarak iyileşmiş olması (trombosit > 100.000/mikrolitre ve mutlak nötrofil sayısı [ANC] > 1.000/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^b CRh*; kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarında kısmi iyileşme (trombosit > 50.000/mikrolitre ve ANC > 500/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^c CRi (yetersiz hematolojik iyileşmeyle tam remisyon); kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının yeterince iyileşmemiş olması (trombosit > 100.000/mikrolitre veya ANC > 1.000/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^d Blast içermeyen hipoplastik veya aplastik kemik iliği, kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması, periferik kan sayımlarında yetersiz iyileşme (trombosit \leq 50.000/mikrolitre ve/veya ANC \leq 500/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^e Kısmi remisyon, %6 ila %25 arası kemik iliği blastı olması ve başlangıca göre en az %50'lik düşüş olarak tanımlanmıştır.
- ^f Tam MRH yanıtı, minimum 10^{-4} hassasiyete sahip bir tayinde doğrulandığı üzere tespit edilebilir MRH olmaması şeklinde tanımlanmıştır.
- ^g Nüks; hematolojik nüks (tam yanıtın ardından kemik iliğinde %5'in üzerinde blast bulunması) veya bir ekstramedüller nüks olarak tanımlanmıştır.
- ^h NE = hesaplanabilir değil.

Başlangıçta kemik iliği blast hücrelerinin yüzdesi ile ölçüldüğü üzere tümör yükü daha yüksek (\geq %50) olan hastalarda da %26,5 (%95 GA 12,9 - 44,4) CR/CRh* oranıyla klinik açıdan anlamlı yanıt saptanmıştır. Tümör yükü düşük ($<$ %50) olan hastalar, %63,6 CR/CRh* oranıyla BLİNCYTO[®] tedavisine en iyi yanıt verenler olmuştur (%95 GA 30,8 - 89,1). Periferik akyuvar sayısı yüksek ($\geq 3,0 \times 10^9/L$) olan hastalarda yanıt oranı %27,3 (%95 GA 10,7 - 50,2) olurken, akyuvar sayısı daha düşük ($< 3,0 \times 10^9/L$) olanların yanıt yüzdesi %43,5 (%95 GA 23,2 - 65,5) olarak kaydedilmiştir.

Değerlendirilebilir alt gruplarda (örn. mutasyon durumu, geçmiş TKİ sayısı, geçmiş HKHN durumu ve geçmişte HKHN olmadan nüks) tedavi etkileri, genel olarak toplam popülasyonla uyumlu sonuçlar göstermiştir. T315I mutasyonu, başka mutasyonlar veya ilave sitogenetik

anomalilere sahip hastalar bu mutasyonların veya anomalilerin bulunmadığı hastalara kıyasla benzer oranda yanıt vermiştir.

MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL

MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL tanılı yetişkin hastalarda BLİNCYTO®'nun güvenlilik ve etkililiği açık etiketli, çok merkezli, tek tedavi kollu bir faz II çalışmada (BLAST) değerlendirilmiştir. Uygun hastalar, önceden HKHN uygulanmamış, ≥ 18 yaşında, en az 3 blok standart ALL indüksiyon tedavisi almış, tam hematolojik remisyonda olan (kemik iliğinde $< 5\%$ blast, mutlak nötrofil sayısı ≥ 1.000 /mikrolitre, platelet sayısı ≥ 50.000 /mikrolitre ve hemoglobin düzeyi ≥ 9 g/dL) ve moleküler başarısızlık veya moleküler nüks görülen (MRH $\geq 10^{-3}$ olarak tanımlanmıştır) hastalardır, bkz. Tablo 7. Tarama sırasındaki MRH durumu, yerel merkez değerlendirmelerine dayalı olarak minimum 10^{-4} hassasiyette sahip akım sitometrisi veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak kemik iliği aspirasyonlarından belirlenmiştir. Daha sonra, merkezi laboratuvar MRH düzeylerini PCR ile doğrulamıştır. MRH sonuçlarının nihai yorumu EuroMRD Konsorsiyum kılavuzuna göre yapılmıştır.

Tablo 7: MRH çalışmasındaki (BLAST) demografi ve başlangıç özellikleri

| Özellik | BLİNCYTO® (N = 116) |
|--------------------------------|------------------------|
| Yaş | |
| Medyan, yıl (min, maks.) | 45 (18; 76) |
| Ortalama, yıl (SS) | 44,6 (16,4) |
| ≥ 65 yaş, n (%) | 15 (12,9) |
| Erkek, n (%) | 68 (58,6) |
| İrk, n (%) | |
| Asyalı | 1 (0,9) |
| Diğer (karışık) | 1 (0,9) |
| Beyaz | 102 (87,9) |
| Bilinmiyor | 12 (10,3) |
| Nüks öyküsü, n (%) | |
| 1. CR'deki hastalar | 75 (64,7) |
| 2. CR'deki hastalar | 39 (33,6) |
| 3. CR'deki hastalar | 2 (1,7) |
| Başlangıçta MRH düzeyi*, n (%) | |
| $\geq 10^{-1}$ ve < 1 | 9 (7,8) |
| $\geq 10^{-2}$ ve $< 10^{-1}$ | 45 (38,8) |
| $\geq 10^{-3}$ ve $< 10^{-2}$ | 52 (44,8) |
| $< 10^{-3}$ | 3 (2,6) |
| Nicelik Alt Sınırının Altında | 5 (4,3) |
| Bilinmiyor | 2 (1,7) |

* Minimum hassasiyeti 10^{-4} olan bir tayinde merkezi olarak değerlendirilmiştir.

BLİNCYTO®, sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Hastalar tüm tedavi döngülerinde $15 \text{ mcg/m}^2/\text{gün}$ sabit dozda (önerilen 28 mcg/gün dozuna eşdeğer) BLİNCYTO® almıştır. Hastalara 4 döngüye kadar tedavi verilmiştir. Advers olaylar durumunda doz ayarlamasına izin verilmiştir. 116 hastanın olduğu tedavi edilen popülasyonda en az bir

BLİNCYTO® infüzyonu alan hastalar da yer almış olup, medyan tedavi döngüsü sayısı 1,8 olmuştur (aralık: 1 ila 4).

Primer sonlanım noktası bir BLİNCYTO® tedavi döngüsünde tam MRH yaşayan hastaların oranıydı. 113 hastanın 88'i (%77,9) bir tedavi döngüsünden sonra tam MRH elde etmiştir, bkz Tablo 8. İki gönüllü, 1 ilave BLİNCYTO® döngüsüyle tam MRH yanıtı elde etmiştir. Yaşa göre ve başlangıçtaki MRH düzeyi alt gruplarına göre MRH yanıt oranları genel popülasyon ile benzerdi. Philadelphia kromozomu negatif B-hücreli prekürsör ALL hastaları için HKHN'de veya BLİNCYTO® ile kemoterapi sonrasında sansürleme yapılarak 18. aydaki RFS %54 olmuştur (%33, %70). HKHN'de veya BLİNCYTO® ile kemoterapi sonrasında sansürleme yapılmadığında, 18. aydaki RFS %53 olarak belirlenmiştir (%44, %62).

Tablo 8: 18 yaş ve üzeri, MRH pozitif B-hücreli prekürsör akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda etkililik bulguları (BLAST)

| | |
|---|--|
| Tam MRH yanıtı ^a , n/N (%), [%95 GA] | 88/113 ^b (77,9) [69,1-85,1] |
| ≥ 65 yaş | 12/15 (80,0) [51,9-95,7] |
| 1. CR'deki hastalar | 60/73 (82,2) [71,5-90,2] |
| 2. CR'deki hastalar | 27/38 (71,1) [54,1-84,6] |
| 3. CR'deki hastalar | 1/2 (50,0) [1,3-98,7] |
| Tam MRH yanıtı süresi [%95 GA] | 17,3 ay [12,6-23,3] |

^a Tam MRH yanıtı, minimum 10^{-4} hassasiyete sahip bir tayinde doğrulandığı üzere tespit edilebilir MRH olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

^b Primer sonlanım noktası tam analiz kümesine yüz on üç hasta (%97,4; 113/116) dahil edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

BLİNCYTO®'nun standart (SOC) konsolidasyon kemoterapisine kıyasla güvenilirlik ve etkililiği randomize, kontrollü, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada (20120215) değerlendirilmiştir. 28 günlük ile 18 yaş arasında değişen, ilk kez nükseden yüksek riskli Philadelphia kromozomu negatif B-hücreli prekürsör ALL bulunan ve kemik iliğinde <%25 blast olan hastalar çalışma için uygun bulunmuştur. Yüksek riskli hastalar IntReALL kriterlerine göre tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı ve tedavi gerektiren MSS patolojisi (örn. stabil olmayan epilepsi) ya da ALL'de o sırada MSS tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar indüksiyon ve 2 blok konsolidasyon kemoterapisinden sonra çalışmaya alınmış ve randomize edilmiştir.

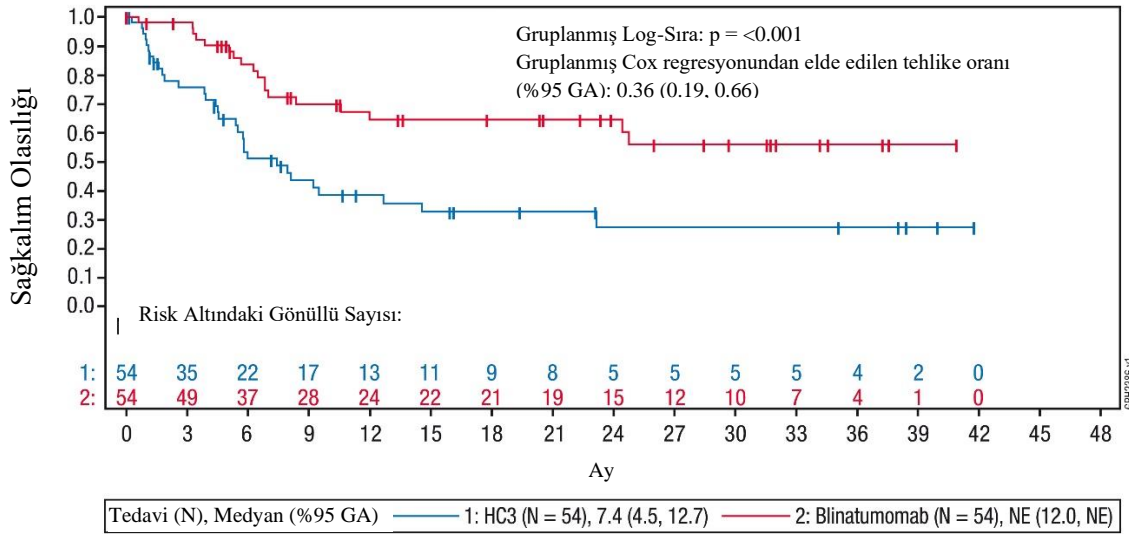
Hastalar BLİNCYTO® ya da üçüncü blok SOC konsolidasyon kemoterapisi almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. BLİNCYTO kolundaki hastalara 4 hafta boyunca 15 mcg/m²/gün (28 mcg/gün maksimum günlük dozu aşmamak üzere) sürekli intravenöz infüzyonla bir kür BLİNCYTO® verilmiştir. Advers olay gelişmesi halinde doz ayarlama yapılabilmektedir. Randomizasyon yaşa (<1 yaş, 1 ila 9 yaş ve >9 yaş), ikinci blok konsolidasyon kemoterapisi sonunda belirlenen kemik iliği durumuna ve indüksiyon bitiminde tespit edilen MRH durumuna (blast <%5 ve MRH düzeyi < 10^{-3} , blast <%5 ve MRH düzeyi $\geq 10^{-3}$, blast ≥ 5 ve <%25) göre gruplandırılmıştır. Demografik özelliklerin ve başlangıç özelliklerinin iki tedavi kolu arasında iyi dengeli olduğu görülmüştür (bkz. Tablo 9). Hastalarda daha önce HKHN kaydedilmemiştir.

Tablo 9: 20120215 çalışmasında demografik özellikler ve başlangıç özellikleri

| Özellikler | BLİNCYTO® (N = 54) | SOC Kemoterapi (N = 54) |
|--|-----------------------|----------------------------|
| Yaş, n (%) | | |
| <1 yaş | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 1 ila 9 yaş | 39 (72,2) | 38 (70,4) |
| ≥10 ila 18 yaş | 15 (27,8) | 16 (29,6) |
| Erkek, n (%) | | |
| | 30 (55,6) | 22 (40,7) |
| İrk, n (%) | | |
| Amerika Yerlisi veya Alaska Yerlisi | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Asyalı | 1 (1,9) | 3 (5,6) |
| Siyahi (veya Afrika kökenli Amerikalı) | 0 (0,0) | 3 (5,6) |
| Havaii Yerlisi veya Diğer Pasifik Adalı | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Diğer | 3 (5,6) | 5 (9,3) |
| Beyaz | 50 (92,6) | 43 (79,6) |
| Genetik anomali varlığı ve tipi, n (%) | | |
| Hayır | 34 (63,0) | 29 (53,7) |
| Evet | 20 (37,0) | 25 (46,3) |
| Hiperdiploidi | 6 (11,1) | 6 (11,1) |
| Hipodiploidi | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| t(v;11q23)/MLL yeniden düzenlenmesi | 0 (0,0) | 4 (7,4) |
| t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 | 2 (3,7) | 3 (5,6) |
| t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1 | 2 (3,7) | 2 (3,7) |
| t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Diğer | 9 (16,7) | 10 (18,5) |
| Relaps sırasında ekstramedüller hastalık, n (%) | | |
| Hayır | 44 (81,5) | 40 (74,1) |
| Evet | 10 (18,5) | 14 (25,9) |
| Sitomorfoloji, n (%) | | |
| Blastlar <%5 | 54 (100,0) | 51 (94,4) |
| Blastlar ≥%5 ve <%25 | 0 (0,0) | 2 (3,7) |
| Blastlar ≥%25 | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Değerlendirilebilir değil | 0 (0,0) | 1 (1,9) |
| MRH PCR değeri, n (%) | | |
| ≥ 10 ⁻⁴ | 10 (18,5) | 13 (24,1) |
| < 10 ⁻⁴ | 20 (37,0) | 22 (40,7) |
| İlk tanıdan relapsa kadar geçen süre (ay), n (%) | | |
| < 18 ay | 19 (35,2) | 22 (40,7) |
| ≥ 18 ay ve ≤ 30 ay | 32 (59,3) | 28 (51,9) |
| > 30 ay | 3 (5,6) | 4 (7,4) |

Primer sonlanım noktası olarak olaysız sağkalım (EFS) değerlendirilmiştir. Çalışmada BLİNCYTO® alan hastalarda SOC konsolidasyon kemoterapisi alanlara kıyasla EFS’de istatistiksel olarak anlamlı düzelleme görülmüştür. SOC konsolidasyon kemoterapisi alan hastalarda, 0,36 (0,19; 0,66) (%95 GA) tehlike oranıyla 36 aylık Kaplan-Meier EFS tahmini %26,9 (%95 GA: %13,2; %42,8) iken, BLİNCYTO® alan hastalarda ise bu oran %55,7 (%95 GA: %37,8; %70,4) olmuştur. Tedavinin alt gruplardaki (örn. yaş, tümör yükü/MRH durumu, ilk tanıdan relapsa kadar geçen süre) etkileri genel popülasyondan elde edilen bulgularla genel olarak uyumlu bulunmuştur. 20120215 çalışmasının etkililik bulguları için bkz. Şekil 3 ve Tablo 10.

Şekil 3. Olaysız sağkalım Kaplan-Meier eğrisi



Tablo 10: İlk kez nüks görülen yüksek riskli B-hücreli prekürsör pedyatrik ALL hasta grubunda etkililik bulguları (20120215)

| | BLİNCYTO® (N = 54) | SOC Kemoterapi (N = 54) |
|--|--|----------------------------|
| Olaysız sağkalım^a | | |
| Olaylar (%) | 18 (33,3) | 31 (57,4) |
| Medyan, ay [%95 GA] | NE ^b [12,0; NE ^b] | 7,4 [4,5; 12,7] |
| Tehlike oranı [%95 GA] ^c | 0,36 [0,19; 0,66] | |
| p değeri ^d | < 0,001 | |
| Genel sağkalım | | |
| Ölüm sayısı (%) | 8 (14,8) | 16 (29,6) |
| 36 aylık tahmin (%) [%95 GA] | 81,1 [65,5; 90,2] | 55,8 [36,9; 71,0] |
| Tehlike oranı [%95 GA] ^{c,d} | 0,43 [0,18; 1,01] | |
| p değeri ^{e,f} | 0,047 | |
| MRH yanıtı^g | | |
| MRH yanıt sayısı, n1/n2 ^h (%) | 44/49 (89,8) | 26/48 (54,2) |
| [%95 GA] | [77,8, 96,6] | [39,2; 68,6] |
| p değeri ^{f,i} | < 0,001 | |

Not: Primer analiz etkililik bulguları (veri kesimi 17 Temmuz 2019).

^a EFS süresi randomizasyon zamanından tam remisyon (CR) elde edildikten sonra relaps veya $\geq 5\%$ tümör yükü ve $< 25\%$ blast görülen tarihe, tedavi sonunda CR elde edilememesine,

sekonder maligniteye veya herhangi bir nedene bağlı ölüme (hangisi önce meydana gelirse) kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

^b NE = tahmin edilemez.

^c Gruplanmış Cox modeline göre.

^d GS için güncellenmiş tehlike oranı (veri kesimi 14 Eylül 2020) 0,33 (%95 GA: 0,15 ila 0,72) bulunmuştur.

^e p değeri gruplanmış log-sıra testi kullanılarak hesaplanmıştır.

^f Sonlanım noktası resmi olarak test edilmemiştir. p değeri çoklu aralığa göre ayarlanmamıştır.

^g MRH yanıtı PCR $<1 \times 10^{-4}$ ile MRH olarak tanımlanmıştır.

^h n1: Başlangıçta MRH $\geq 10^{-4}$ ya da $<10^{-4}$ iken MRH yanıtı elde edilmiş hasta sayısı; n2: değerlendirilen hasta sayısı.

ⁱ p değeri Cochran Mantel Haenszel testiyle elde edilmiştir.

BLİNCYTO[®]'nun etkililiği ve güvenliliği bir açık etiketli, çok merkezli, tek kollu, nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör ALL'li, 93 pediyatrik hasta ile yapılan çalışmada (ikinci veya daha sonraki kemik iliği nüksü gelişen, allojenik HKHN sonrası her derece ilik nüksü yaşamış veya diğer tedavilere dirençli ve kemik iliğinde $> \%25$ bulunan) ayrıca değerlendirilmiştir (MT103-205). Bu çalışma, uygun doz rejimini belirlemek için bir doz aralığı saptama bölümü ve ardından bu rejimin kullanıldığı tek kollu etkililik bölümü ile devam eden iki kısımdan oluşmaktadır.

BLİNCYTO[®] sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Çalışmanın doz aralığı saptama bölümünde, 30 mcg/m²/gün dozuna kadar olan dozlar değerlendirilmiştir. Çalışmanın farmakokinetik (FK) genişletme ve etkililik bölümleri için önerilen doz 1. döngünün 1-7. günlerinde 5 mcg/m²/gün ve 8-28. günlerinde 15 mcg/m²/gün, sonraki döngülerin 1-28. günlerinde 15 mcg/m²/gün olarak belirlenmiştir. Advers olaylar durumunda doz ayarlamasına izin verilmiştir. BLİNCYTO[®]'ya yanıt veren ama daha sonra nüks yaşayan hastalara yeniden BLİNCYTO[®] tedavisi seçeneği sunulmuştur.

Tedavi edilen popülasyonda (doz aralığı saptama, FK genişletme ve etkililik bölümlerinde), önerilen dozda en az bir BLİNCYTO[®] infüzyonu almış 70 hasta bulunmaktaydı; medyan tedavi döngüsü sayısı 1,5 idi. Tedavi edilen hastalar arasında, medyan yaş 8 idi (aralık: 7 ay ila 17 yaş); 70 hastanın 40'ı (%57,1) BLİNCYTO[®] almadan önce allojenik HKHN geçirmişti ve 70 hastanın 39'unda (%55,7) dirençli hastalık vardı. Çoğu hasta yüksek tümör yüküne sahipti (kemik iliğinde $\geq \%50$ lösemik blast) ve başlangıçta medyan kemik iliği blastı oranı %75,5 idi.

70 hastanın 20'si (%28,6), ilk iki tedavi döngüsünde CR/CRh* ulaşmış, 20 hastanın 17'sinde (%85) 1 tedavi döngüsünde meydana gelmiştir. M1 kemik iliğine ulaşan dört hasta CR veya CRh* için periferik kan sayımı iyileşmesi kriterini karşılamamıştır. CR/CRh* yanıtına ulaşan 20 hastanın on biri (%55) bir allojenik HKHN almıştır. 2 yaşın altındaki hastalar için CR/CRh* oranı %40,0 (4/10), 2 ila 6 yaş arası hastalarda %30,0 (6/20) ve 7 ila 17 yaş arası hastalarda %25,0 (10/40) olmuştur. Önceki tedaviye dirençli ve önceden allo-HKHN uygulanmamış < 1 yaş grubundan üç hasta 5-15 mcg/m²/gün dozunda BLİNCYTO[®] almıştır. < 1 yaş grubundaki 3 hastanın hiçbir hastada CR/CRh* elde edilmemiş, 1 hastada progresif hastalık kaydedilmiş (GS 2,3 ay) ve 2 hastanın yanıt vermediği görülmüştür (GS sırasıyla 1,1 ay ve 8,7 ay). Bebeklerde gözlenen advers olay tipleri, genel pediyatrik popülasyonda gözlenenlere benzer bulunmuştur. Etkililik bulguları için bkz. Tablo 11.

Tablo 11: 18 yaş altı, nükseden veya dirençli B-prekürsör akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda etkililik bulguları (MT103-205)

| | N = 70 |
|--|-----------------------------|
| CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [%95 GA] | 20 (%28,6) [%18,4 – %40,6] |
| CR, n (%) [%95 GA] | 11 (%15,7) [%8,1 – %26,4] |
| CRh [*] , n (%) [%95 GA] | 9 (%12,9) [%6,1 – %23,0] |
| CR/CRh [*] için MRH yanıtı ^c , n1/n2 ^d (%) [%95 GA] | 11/20 (%55,0) [31,5 – 76,9] |
| CR, n1/n2 ^d (%) [%95 GA] | 6/11 (%54,5) [23,4 - 83,3] |
| CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [%95 GA] | 5/9 (%55,6) [21,2 - 86,3] |
| CR/CRh [*] için Medyan Nüks ^e Olmadan Sağkalım (RFS) ^e [%95 GA] | 6,8 ay [2,2 ila 12,0 ay] |
| Medyan Genel Sağkalım [%95 GA] | 7,5 ay [4,0 ila 11,8 ay] |
| allo-HKHN'den sonra 100 günlük mortalite ^f | |
| n/N (%), [%95 GA] | 1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%] |

- a. CR; M1 ilik (kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması), dolaşan blast veya ekstra-medüller hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının tam olarak iyileşmiş olması (trombosit $>$ 100.000/mikrolitre ve mutlak nötrofil sayısı [ANC] $>$ 1.000/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- b. CRh^{*}; M1 ilik (kemik iliğinde \leq %5 blast bulunması), dolaşan blast veya ekstra-medüller hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının kısmen iyileşmiş olması (trombosit $>$ 50.000/mikrolitre ve ANC $>$ 500/mikrolitre) şeklinde tanımlanmıştır.
- c. Tam MRH yanıtı: PCR veya akım sitometrisi ile lösemik hücreler için tespit edilebilir sinyal bulunmaması.
- d. n1: MRH yanıtına ve ilgili remisyon durumuna ulaşan hasta sayısı; n2: ilgili remisyon durumuna ulaşan hasta sayısı. MRH verileri eksik olan bir CR/CRh^{*} yanıtı veren, MRH yanıt vermeyen olarak kabul edilmiştir.
- e. Nüks; hematolojik nüks (tam yanıtın ardından kemik iliğinde %25'in üzerinde blast bulunan) veya bir ekstramedüller nüks olarak tanımlanmıştır.
- f. Yalnızca CR/CRh^{*} remisyonunda HKHN yapılan hastalar (HKHN'den önce anti-lösemi ajanları kullanılmaksızın) dahil edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Geçerli değildir, veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Blinatumomabın sürekli intravenöz infüzyonuyla terminal faz (V_z) temelinde tahmin edilen ortalama (SS) dağılım hacmi 4,35 (2,45) L olmuştur.

Biyotransformasyon

Blinatumomabın metabolik yolu karakterize edilmemiştir. Diğer protein bazlı terapötikler gibi BLINCYTO[®]'nin da katabolik yollarla küçük peptidlere ve aminoasitlere bozunması beklenmektedir.

Eliminasyon

Klinik çalışmalarda blinatumomab alan hastalarda sürekli intravenöz infüzyonla tahmin edilen ortalama (SS) sistemik klerens 3,11 (2,98) L/saat olmuştur. Ortalama (SS) yarılanma ömrü 2,10 (1,41) saat olarak belirlenmiştir. Test edilen klinik dozlarda ihmal edilebilir miktarda blinatumomab idrarla atılmıştır.

Vücut yüzey alanı, Cinsiyet ve Yaş

Demografik özelliklerin blinatumomab farmakokinetiği üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla bir popülasyon farmakokinetiği analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yaş (7 ay ila 80 yaş), cinsiyetin blinatumomabın farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini düşündürmektedir. Vücut yüzey alanının (0,37 ila 2,70 m²) blinatumomabın farmakokinetik özelliklerini etkilediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, yetişkinlerdeki etki ihmal edilebilir düzeydedir ve pediyatrik popülasyonda vücut yüzey alanına dayalı dozlama önerilmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Yetişkin hastalarda blinatumomabın farmakokinetik özelliklerinin 5 ila 90 mcg/m²/gün (yaklaşık 9 ila 162 mcg/gün dozuna eşdeğer) aralığında doğrusal olduğu görülmektedir. Sürekli intravenöz infüzyon sonrasında, serumdaki kararlı durum konsantrasyonuna (C_{ss}) bir gün içinde ulaşılmış ve bu konsantrasyon zaman içinde stabil kalmıştır. Ortalama C_{ss} değerlerindeki artış yaklaşık olarak test edilen aralıktaki dozla orantısız olmuştur. Nüksetmiş/yanıtsız ALL tedavisine yönelik klinik 9 mcg/gün ve 28 mcg/gün dozlarında, ortalama (SS) C_{ss} sırasıyla 228 (356) pg/mL ve 616 (537) pg/mL olmuştur. MRH pozitif B-hücreli prekürsör ALL hastalarında blinatumomabın farmakokinetik özellikleri, nükseden veya dirençli ALL hastalarındaki farmakokinetik özelliklere benzer bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda blinatumomab ile ilgili formal farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

Farmakokinetik analizler orta dereceli böbrek disfonksiyonu olan hastalar ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında ortalama blinatumomab klerens değerleri bakımından yaklaşık 2 kat fark olduğunu göstermiştir. Hastalar arasında yüksek oranda değişkenlik olduğu saptandığı için (%96,8'e varan %CV) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda klerens verileri temel olarak böbrek fonksiyonu normal olanlarda görülen aralık dahilinde olduğundan, böbrek fonksiyonu üzerinde klinik açıdan anlamlı klinik sonuçlar beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda blinatumomab ile ilgili farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. Başlangıçtaki ALT ve AST düzeyleri karaciğer yetmezliğinin blinatumomab klerensi üzerine etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Popülasyona dayalı farmakokinetik analizleri ALT veya AST düzeyleri ile blinatumomab klerensi arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur.

Pediyatrik popülasyon

Nükseden veya dirençli B-hücreli prekürsör pediyatrik ALL'li hastalarda blinatumomabın farmakokinetiği, 5 ila 30 mcg/m²/gün doz aralığında doğrusal görünmektedir. Önerilen 5 ve 15 mcg/m²/gün dozlarında, ortalama (SS) kararlı durum konsantrasyonu (C_{ss}) değerleri

sırasıyla 162 (179) ve 533 (392) pg/mL olarak belirlenmiştir. Tahmini ortalama (SS) dağılım hacmi (V_z), klirens (CL) ve terminal yarılanma ömrü (t_{1/2,z}) sırasıyla 3,91 (3,36) L/m², 1,88 (1,90) L/sa/m² ve 2,19 (1,53) saat şeklindedir.

İlk kez nüks görülen yüksek riskli B-hücreli prekürsör ALL hastalarında blinatumomabın farmakokinetiği tahmini ortalama (SS) C_{ss} 15 mcg/m²/gün ile karakterizedir ve CL sırasıyla 921 (1.010) pg/mL ve 0,988 (0,450) L/sa/m²'dir; gözlenen değerler nüks görülen ya da refrakter B-hücreli prekürsör ALL hastalarından klinik olarak farklı bulunmamıştır. Dağılım hacmi ve yarılanma ömrü hesaplanamamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Blinatumomab ve mürin vekil ile yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmaları (sitokinlerin salıverilmesi, lökosit sayısında azalma, B hücrelerinde deplesyon, T hücrelerinde azalma ve lenfoid dokularda hücreliliğin azalması dahil) beklenen farmakolojik etkileri ortaya çıkmıştır. Bu etkiler tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur.

Blinatumomab ile üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. Farelerde yapılan bir embriyofetal gelişim toksisitesi çalışmasında, mürin vekil plasentadan sınırlı bir ölçüde geçmiş (fetal-maternal serum konsantrasyonu oranı < %1) ve embriyofetal toksisite veya teratojenisiteye neden olmamıştır. Gebe farelerde B- ve T- hücrelerinde beklenen azalmanın olduğu görülmüş ancak fetuslardaki hematolojik etkiler değerlendirilmemiştir. Tedavinin fertilité üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Mürin vekil kullanılarak yapılan toksisite çalışmalarında erkek ya da dişi üreme organlarında herhangi bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tıbbi Ürün:

Sitrik asit monohidrat (E330)
Trehaloz dihidrat
Lizin hidroklorür
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

IV Çözelti Stabilizörü:

Sitrik asit monohidrat (E330)
Lizin hidroklorür
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

BLİNCYTO[®], Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

BLİNCYTO[®] flakon: 60 ay

IV Çözelti Stabilizörü flakonu: 60 ay

Sulandırılmış çözelti

Kullanım süresine ilişkin kimyasal ve fiziksel stabilite, 2°C - 8°C'de 24 saat veya 25°C ve altında 4 saat olarak gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma yönteminin mikrobiyal kontaminasyon risklerini ortadan kaldırdığı durumlar haricinde, sulandırılmış çözelti hemen seyreltilmelidir. Hemen seyreltilmediği takdirde, kullanım süresine ilişkin saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Seyreltilmiş çözelti (hazırlanan infüzyon torbası)

Kullanım süresine ilişkin kimyasal ve fiziksel stabilite, 2°C - 8°C'de 10 gün veya 25°C ve altında 96 saat olarak gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan infüzyon torbaları hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım süresine ilişkin saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde, seyreltme işleminin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştiği durumlar dışında 2°C-8°C'de 24 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

BLİNCYTO® ve IV Çözelti Stabilizörü flakonlarını ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Ürünün sulandırıldıktan ve seyreltikten sonraki saklama koşulu için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj boyutu: 1 BLİNCYTO® flakonu ile 1 flakon IV Çözelti Stabilizatörü.

Bir BLİNCYTO® kutusunda bulunanlar:

- BLİNCYTO® tek kullanımlık flakon içinde steril, koruyucu içermeyen, beyaz-beyazımsı liyofilize toz (38,5 mcg/flakon) olarak ve
- IV Çözelti Stabilizörü 10 mL'lik tek kullanımlık cam flakon içinde steril, koruyucu içermeyen, renksiz-açık sarı, berrak çözelti olarak sunulmaktadır. BLİNCYTO®'yu sulandırmak için IV Çözelti Stabilizörü kullanılmamalıdır.

6.6 Beşeri tıbbi ürün atıklarının imhası ve diğer özel önlemler

Aseptik hazırlık

İnfüzyon hazırlığı sırasında mutlaka aseptik teknik kullanılmalıdır. BLİNCYTO® hazırlığı:

- özellikle parenteral ürünlerin aseptik şekilde hazırlanmasına ilişkin iyi uygulama kurallarına uygun olarak eğitim almış personel tarafından aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.
- intravenöz ajanların güvenli kullanımı için standart önlemler kullanılarak bir laminar hava kabini veya biyolojik güvenlik kabininde yapılmalıdır.

İlaç hatalarının (yetersiz doz ve doz aşımı dahil) en aza indirgenmesi için, bu bölümde yer alan hazırlama ve uygulama talimatlarına katı şekilde bağlı kalınması son derece önemlidir.

Diğer talimatlar

- BLİNCYTO® polyolefin, PVC non-di-etilhekzil fitalat (non-DEHP) veya etilen vinil asetat (EVA) infüzyon torbaları/pompa kasetleri ile uyumludur.
- İnfüzyon sonrası, kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık materyaller yerel gerekliliklere uygun şekilde imha edilmelidir.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması

Bu sarf malzemeleri de gereklidir, ancak ambalaja dahil **değildir**

- Steril tek kullanımlık kullan-at şırıngalar
- 21-23 gauge iğne (önerilir)
- Enjeksiyonluk su
- Enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi içeren 250 mL'lik infüzyon torbası;
 - Aseptik aktarma sayısının en aza indirgenmesi için 250 mL'lik kullanıma hazır infüzyon torbası kullanılmalıdır. **BLİNCYTO® doz hesaplamaları, enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi ile genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolum hacmine dayalıdır.**
 - Yalnızca polyolefin, PVC non-di-etilhekzilfitalat (non-DEHP) veya etil vinil asetat (EVA) infüzyon torbaları/pompa kasetleri kullanılmalıdır.
- Steril, pirojenik olmayan ve düşük protein bağlamalı 0,2 mikrometre hat içi filtreli polyolefin, PVC, non-DEHP veya EVA intravenöz hortum kullanılmalıdır.
 - Hortumun infüzyon pompası ile uyumlu olduğundan emin olunmalıdır.

BLİNCYTO® enjeksiyonluk suyla sulandırılır. BLİNCYTO® flakonu çözelti (stabilizatör) ile sulandırılmamalıdır.

İntravenöz hortumu hazırlarken yalnızca BİTMİŞ hazır BLİNCYTO® infüzyonluk çözeltiyi içeren torbadaki çözeltiyi kullanınız. 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile hazırlamayınız.

BLİNCYTO®'nun sulandırılması

1. Bir doz için gereken BLİNCYTO® flakon sayısını ve infüzyon süresini belirleyiniz.
2. Bir şırınga kullanılarak, BLİNCYTO® konsantre toz flakonlarının her biri 3 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. Suyu doğrudan liyofilize toz üzerine değil BLİNCYTO® flakonunun çeperlerine yöneltiniz.
 - **BLİNCYTO® konsantre toz, çözelti (stabilizatör) ile sulandırılmamalıdır.**
 - Konsantre toza enjeksiyonluk su eklenmesiyle 12,5 mcg/mL nihai BLİNCYTO® konsantrasyonu ve toplam 3,08 mL hacim elde edilir.
3. Aşırı köpük oluşumunu engellemek için, içeriği hafifçe döndürerek karıştırınız.
 - **Çalkalamayınız.**
4. Sulandırırken ve infüzyondan önce sulandırılmış çözeltiyi partikül madde varlığı ve renk değişimi açısından görsel olarak inceleyiniz. Ortaya çıkan çözelti berrak ya da hafif mat, renksiz ila hafif sarı renkte olmalıdır.

- **Çözelti bulanıksa ya da içinde çökelti varsa kullanmayınız.**

BLİNCYTO®'nun hazırlanması

Her BLİNCYTO® infüzyon torbası için reçete edilen dozu ve infüzyon süresini doğrulayınız. En az hata için, **BLİNCYTO® infüzyon torbasını hazırlarken Tablo 12 ve 13'te açıklanan spesifik hacimleri kullanınız.**

- 45 kg ve üzeri hastalar için Tablo 12
 - 45 kg'ın altındaki hastalar için Tablo 13
1. Genellikle toplam 265 ila 275 mL hacimli ve enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi içeren kullanıma hazır 250 mL'lik infüzyon torbası kullanılmalıdır.
 2. İnfüzyon torbasının iç yüzeyinin yıkanması için, 5,5 mL çözelti (stabilizör) bir şırınga yardımıyla infüzyon torbasına aseptik şekilde aktarılmalıdır. Köpük oluşmasını engellemek için torbanın içeriğini hafifçe karıştırınız. Kalan çözelti (stabilizör) atılmalıdır.
 3. Bir şırıngayla gereken hacimde sulandırılmış BLİNCYTO® çözeltisini aseptik olarak 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ve çözelti (stabilizatör) içeren infüzyon torbasına aktarınız. Köpük oluşmasını engellemek için torbanın içeriğini hafifçe karıştırınız.
 - 45 kg ve üzeri hastalarda spesifik sulandırılmış BLİNCYTO® hacmi için tablo 12'ye bakınız.
 - 45 kg altındaki (dozun VYA'ya göre belirlendiği) hastalarda spesifik sulandırılmış BLİNCYTO® hacmi için tablo 13'e bakınız.
 - Kullanılmamış sulandırılmış BLİNCYTO® çözeltisi içeren flakon atılmalıdır.
 4. Aseptik koşullar altında, IV boruları steril 0,2 mikron hat içi filtreyle IV torbasına bağlanır. İntravenöz hortumun infüzyon pompası ile uyumlu olduğundan emin olunmalıdır.
 5. IV torbasındaki hava boşaltılır. Bu özellikle ambulatuvar infüzyon pompası kullanırken önemlidir.
 6. **İntravenöz infüzyon hattını hazırlarken yalnızca BİTMİŞ hazır BLİNCYTO® infüzyonluk çözeltiyi içeren torbadaki çözeltiyi kullanınız.**
 7. Hemen kullanılmayacak ise buzdolabında 2°C ila 8°C'de saklanır.

Tablo 12: Vücut ağırlığı 45 kg ve üzerinde olan hastalarda: infüzyon torbasına eklenecek 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi, çözelti (stabilizatör) ve sulandırılmış BLİNCYTO® hacimleri

| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolum hacmi) | |
|---|------------|---------------|--|-----------|
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | 5,5 mL | |
| | | | | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | Hacim | Flakonlar |
| 24 saat | 9 mcg/gün | 10 mL/saat | 0,83 mL | 1 |
| | 28 mcg/gün | 10 mL/saat | 2,6 mL | 1 |
| | | | | |

| | | | | |
|---|------------|----------------------|--|------------------|
| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolum hacmi) | |
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | 5,5 mL | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | Hacim | Flakonlar |
| 48 saat | 9 mcg/gün | 5 mL/saat | 1,7 mL | 1 |
| | 28 mcg/gün | 5 mL/saat | 5,2 mL | 2 |
| 72 saat | 9 mcg/gün | 3,3 mL/saat | 2,5 mL | 1 |
| | 28 mcg/gün | 3,3 mL/saat | 8 mL | 3 |
| 96 saat | 9 mcg/gün | 2,5 mL/saat | 3,3 mL | 2 |
| | 28 mcg/gün | 2,5 mL/saat | 10,7 mL | 4 |

Tablo 13: Vücut ağırlığı 45 kg'ın altında olan hastalar: infüzyon torbasına eklenecek 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi, çözelti (stabilizatör) ve sulandırılmış BLİNCYTO® hacimleri

| | | | | | |
|---|---------------------------|----------------------|--|--------------------------------|------------------|
| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolum hacmi) | | |
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | 5,5 mL | | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | VYA (m²) | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | | Hacim | Flakonlar |
| 24 saat | 5 mcg/m ² /gün | 10 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 0,7 mL | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 0,66 mL | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 0,61 mL | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 0,56 mL | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 0,52 mL | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,47 mL | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,43 mL | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,38 mL | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,33 mL | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,29 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,24 mL | 1 |

| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolun hacmi) | |
|---|----------------------------|---------------|-----------------------|--|-----------|
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | | 5,5 mL | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | VYA (m ²) | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | | Hacim | Flakonlar |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,2 mL | 1 |
| 24 saat | 15 mcg/m ² /gün | 10 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 2,1 mL | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 mL | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 mL | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 mL | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 mL | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 mL | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 mL | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 mL | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 mL | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 mL | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,59 mL | 1 |
| 48 saat | 5 mcg/m ² /gün | 5 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 1,4 mL | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 1,3 mL | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,2 mL | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,1 mL | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1 mL | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,94 mL | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,85 mL | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,76 mL | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,67 mL | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,57 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,48 mL | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,39 mL | 1 |

| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolum hacmi) | |
|---|----------------------------|---------------|-----------------------|--|-----------|
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | | 5,5 mL | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | VYA (m ²) | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | | Hacim | Flakonlar |
| 48 saat | 15 mcg/m ² /gün | 5 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 4,2 mL | 2 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 3,9 mL | 2 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 3,7 mL | 2 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 3,4 mL | 2 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 3,1 mL | 2 |
| | | | 1 – 1,09 | 2,8 mL | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 2,6 mL | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 2,3 mL | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 2 mL | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,7 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 1,4 mL | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 1,2 mL | 1 | | | |
| 72 saat | 5 mcg/m ² /gün | 3,3 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 2,1 mL | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 mL | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 mL | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 mL | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 mL | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 mL | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 mL | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 mL | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 mL | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 mL | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,59 mL | 1 | | | |

| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolun hacmi) | |
|---|----------------------------|---------------|-----------------------|--|-----------|
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | | 5,5 mL | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | VYA (m ²) | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | | Hacim | Flakonlar |
| 72 saat | 15 mcg/m ² /gün | 3,3 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 6,3 mL | 3 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 5,9 mL | 3 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 5,5 mL | 2 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 5,1 mL | 2 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 4,7 mL | 2 |
| | | | 1 – 1,09 | 4,2 mL | 2 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 3,8 mL | 2 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 3,4 mL | 2 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 3 mL | 2 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 2,6 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 2,2 mL | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 1,8 mL | 1 | | | |
| 96 saat | 5 mcg/m ² /gün | 2,5 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 2,8 mL | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2,6 mL | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 2,4 mL | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 2,3 mL | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 2,1 mL | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,9 mL | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,7 mL | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,5 mL | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1,3 mL | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,2 mL | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,97 mL | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,78 mL | 1 | | | |
| 96 saat | 15 mcg/m ² /gün | 2,5 mL/saat | 1,5 – 1,59 | 8,4 mL | 3 |

| 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (başlangıç hacmi) | | | | 250 mL (genellikle 265 ila 275 mL fazladan dolun hacmi) | |
|---|------------|----------------------|----------------------------|--|------------------|
| Çözelti (stabilizatör) (24, 48, 72 ve 96 saatlik infüzyon süreleri için sabit hacim) | | | | 5,5 mL | |
| İnfüzyon süresi | Doz | İnfüzyon hızı | VYA (m²) | Sulandırılmış BLİNCYTO® | |
| | | | | Hacim | Flakonlar |
| | | | 1,4 – 1,49 | 7,9 mL | 3 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 7,3 mL | 3 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 6,8 mL | 3 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 6,2 mL | 3 |
| | | | 1 – 1,09 | 5,7 mL | 3 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 5,1 mL | 2 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 4,6 mL | 2 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 4 mL | 2 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 3,4 mL | 2 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 2,9 mL | 2 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 2,3 mL | 1 |

VYA = vücut yüzey alanı

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mahallesi, Meltem Sok.
No: 10, Kule: 2, Kat: 25,
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/680

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSATIN YENİLENMESİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2017

Yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ