ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLINCYTO 38,5 microgrammi polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 38,5 microgrammi di blinatumomab.

Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili si ottiene una concentrazione finale di blinatumomab di 12,5 microgrammi/mL.

Blinatumomab è prodotto utilizzando cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

BLINCYTO polvere (polvere per concentrato): Polvere da bianca a biancastra.

Soluzione (stabilizzante): Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastra, a pH 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19. I pazienti con LLA da precursori delle cellule B positiva per il cromosoma Philadelphia devono non aver risposto al trattamento con almeno 2 inibitori della tirosin chinasi (TKI) e non devono avere opzioni di trattamento alternative.

BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di adulti con LLA da precursori delle cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia, positiva per il CD19, in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (MRD), superiore o uguale allo 0,1%.

BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, in recidiva dopo aver ricevuto almeno due precedenti terapie o in recidiva dopo allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche.

BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, come parte della terapia di consolidamento (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

<u>Posologia</u>

LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria

I pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria possono ricevere 2 cicli di trattamento. Ciascun ciclo di trattamento consiste in 28 giorni (4 settimane) di infusione continua. Ogni ciclo di trattamento è separato dal successivo da un intervallo di 14 giorni (2 settimane) libero da trattamento.

I pazienti che ottengono una remissione completa (CR/CRh*) dopo 2 cicli di trattamento possono essere sottoposti fino a 3 cicli aggiuntivi di terapia di consolidamento con BLINCYTO, sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale.

La dose giornaliera raccomandata dipende dal peso del paziente (vedere tabella 1). I pazienti con peso pari o superiore a 45 kg ricevono una dose fissa, mentre per i pazienti con peso inferiore a 45 kg la dose è calcolata utilizzando la superficie corporea (Body Surface Area, BSA).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Dosaggio raccomandato di BLINCYTO per LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria

Peso paziente	Ciclo 1			Cicli successivi	
	Giorni 1-7	**Giorni 8-28**	**Giorni 29-42**	**Giorni 1-28**	**Giorni 29-42**
Pari o superiore a 45 kg *(dose fissa)*	9 mcg/die mediante infusione continua	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento
Inferiore a 45 kg *(dose basata sulla BSA)*	5 mcg/m^2/die mediante infusione continua *(non superare 9 mcg/die)*	15 mcg/m^2/die mediante infusione continua *(non superare 28 mcg/die)*		15 mcg/m^2/die mediante infusione continua *(non superare 28 mcg/die)*	

LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio

I pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio possono essere sottoposti a 1 ciclo di trattamento con BLINCYTO dopo terapia di induzione e 2 blocchi di chemioterapia di consolidamento. Ciascun ciclo di trattamento consiste in 28 giorni (4 settimane) di infusione continua. In tabella 2 è indicata la dose giornaliera raccomandata a seconda del peso del paziente per i pazienti pediatrici.

Tabella 2. Dosaggio raccomandato di BLINCYTO per pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, dopo chemioterapia di induzione

Un ciclo di consolidamento	**Paziente di peso pari o superiore a 45 kg *(dose fissa)***	**Paziente di peso inferiore a 45 kg *(dose basata sulla BSA)***
Giorni 1-28	28 mcg/die	15 mcg/m^2/die *(non superare 28 mcg/die)*

Raccomandazioni per la premedicazione e ulteriori medicazioni

In pazienti adulti deve essere somministrato desametasone 20 mg endovena 1 ora prima dell'inizio di ciascun ciclo di terapia con BLINCYTO.

In pazienti pediatrici deve essere somministrato desametasone 10 mg/m^2 (non superiore a 20 mg) per via orale o endovenosa da 6 a 12 ore prima dell'inizio della terapia con BLINCYTO (giorno 1, ciclo 1). In seguito deve essere somministrato desametasone 5 mg/m^2 per via orale o endovenosa entro 30 minuti prima dell'inizio della terapia con BLINCYTO (giorno 1, ciclo 1).

È raccomandato l'uso di antipiretici (ad es., paracetamolo) per la riduzione della piressia durante le prime 48 ore di ogni ciclo di trattamento.

La profilassi chemioterapica intratecale è raccomandata prima e durante il trattamento con BLINCYTO per prevenire una recidiva di LLA a carico del sistema nervoso centrale.

Trattamento pre-fase per i pazienti con elevato burden tumorale

Trattare con desametasone (non superare i 24 mg/die) i pazienti con ≥ 50% di blasti leucemici nel midollo osseo o conte di blasti leucemici nel sangue periferico > 15 000/microlitro.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva

Quando si considera di usare BLINCYTO come trattamento della LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva e negativa per il cromosoma Philadelphia, si deve confermare la MRD quantificabile con un saggio validato con una sensibilità minima di 10^{-4} (vedere paragrafo 5.1). I test clinici della MRD, indipendentemente dalla tecnica scelta, devono essere eseguiti da un laboratorio qualificato che abbia familiarità con la tecnica usata, seguendo le linee guida tecniche stabilite.

I pazienti possono ricevere 1 ciclo di trattamento di induzione seguito da un massimo di 3 cicli aggiuntivi di trattamento di consolidamento con BLINCYTO. Un singolo ciclo di trattamento di induzione o consolidamento con BLINCYTO è di 28 giorni (4 settimane) di infusione endovenosa continua seguito da 14 giorni (2 settimane) di intervallo libero da trattamento (totale 42 giorni). La maggioranza dei pazienti che risponde a blinatumomab raggiunge una risposta dopo 1 ciclo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, il medico curante deve valutare i possibili benefici e rischi associati a continuare la terapia in pazienti che non mostrano miglioramento ematologico e/o clinico dopo 1 ciclo di trattamento.

Dose raccomandata (per pazienti di almeno 45 kg di peso):

Ciclo(i) di trattamento	
1 ciclo di induzione	
Giorni 1-28	**Giorni 29-42**
28 mcg/die	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento
2-4 ciclo di consolidamento	
Giorni 1-28	**Giorni 29-42**
28 mcg/die	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento

Raccomandazioni per la premedicazione e ulteriori medicazioni

Deve essere somministrato prednisone 100 mg endovena o equivalente (per es., desametasone 16 mg) 1 ora prima dell'inizio di ciascun ciclo di terapia con BLINCYTO.

È raccomandato l'uso di antipiretici (ad es., paracetamolo) per la riduzione della piressia durante le prime 48 ore di ogni ciclo di trattamento.

La profilassi chemioterapica intratecale è raccomandata prima e durante il trattamento con BLINCYTO per prevenire una recidiva di LLA a carico del sistema nervoso centrale.

Aggiustamenti della dose

Per pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria e pazienti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva e negativa per il cromosoma Philadelphia che ricevono BLINCYTO si deve valutare la sospensione temporanea o definitiva di BLINCYTO, come opportuna, nel caso si manifestino le seguenti tossicità severe (grado 3) o pericolose per la vita (grado 4) (vedere paragrafo 4.4): sindrome da rilascio di citochine, sindrome da lisi tumorale, tossicità neurologica, livelli elevati di enzimi epatici e qualsiasi altra tossicità clinicamente rilevante.

Se l'interruzione del trattamento dopo una reazione avversa non si protrae per più di 7 giorni, proseguire lo stesso ciclo fino a un totale di 28 giorni di infusione inclusi il giorno precedente e il giorno successivo all'interruzione di tale ciclo. Se l'interruzione dovuta a reazione avversa si protrae per più di 7 giorni, iniziare un nuovo ciclo. Se la tossicità impiega più di 14 giorni a risolversi, sospendere definitivamente il trattamento con BLINCYTO, salvo diversa indicazione descritta nella tabella seguente.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tossicità	Grado*	Azione per pazienti di peso pari o superiore a 45 kg	Azione per pazienti di peso inferiore a 45 kg
Sindrome da rilascio di citochine, sindrome da lisi tumorale	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino alla risoluzione, poi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Aumentare la dose fino a 28 mcg/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.	Interrompere BLINCYTO fino alla risoluzione, poi riprendere BLINCYTO a 5 mcg/m^2/die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m^2/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Interrompere definitivamente BLINCYTO.	Interrompere definitivamente BLINCYTO.
Tossicità neurologica	Convulsione	Interrompere definitivamente BLINCYTO se si verifica più di una convulsione.	Interrompere definitivamente BLINCYTO se si verifica più di una convulsione.
	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve) e per almeno 3 giorni, quindi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Aumentare la dose a 28 mcg/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta. Per reiniziare, premedicare con desametasone 24 mg. Quindi, ridurre gradualmente il desametasone in 4 giorni. Se la tossicità si è manifestata a 9 mcg/die o impiega più di 7 giorni per risolversi, interrompere definitivamente BLINCYTO.	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve) e per almeno 3 giorni, quindi riprendere BLINCYTO a 5 mcg/m^2/die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m^2/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta. Se la tossicità si è manifestata a 5 mcg/m^2/die o impiega più di 7 giorni per risolversi, interrompere definitivamente BLINCYTO.
	Grado 4	Interrompere definitivamente BLINCYTO.	Interrompere definitivamente BLINCYTO.
Enzimi epatici elevati	Grado 3	Se clinicamente rilevante, interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve), quindi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Aumentare la dose fino a 28 mcg/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.	Se clinicamente rilevante, interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve), quindi riprendere BLINCYTO a 5 mcg/m^2/die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m^2/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Valutare la definitiva interruzione di BLINCYTO.	Valutare la definitiva interruzione di BLINCYTO.
Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti (a giudizio del medico curante)	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve), quindi riprendere BLINCYTO con 9 mcg/die. Aumentare la dose fino a 28 mcg/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve), quindi riprendere BLINCYTO a 5 mcg/m^2/die. Aumentare la dose fino a 15 mcg/m^2/die dopo 7 giorni, se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Valutare la definitiva interruzione di BLINCYTO.	Valutare la definitiva interruzione di BLINCYTO.

* Sulla base della versione 4.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) dell'NCI. Il grado 3 è grave e il grado 4 è potenzialmente fatale.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni), vedere paragrafo 5.1. L'esperienza con BLINCYTO in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

Danno renale

Sulla base delle analisi di farmacocinetica non risulta necessario un aggiustamento della dose in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO non sono state studiate in pazienti con grave danno renale.

Compromissione epatica

Sulla base delle analisi di farmacocinetica, non ci si aspetta che la funzionalità epatica basale produca un effetto sull'esposizione a blinatumomab e non risulta necessario un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO non sono state studiate in pazienti con grave compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO nei bambini di età < 1 anno non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati relativi ai bambini di età < 7 mesi. Nei paragrafi 4.8 e 5.1 sono riportati i dati al momento disponibili sui bambini.

Modo di somministrazione

BLINCYTO è per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla manipolazione e sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrare BLINCYTO come infusione endovenosa continua a velocità costante utilizzando una pompa per infusione in un intervallo di massimo 96 ore. La pompa deve essere programmabile, non elastomerica e dotata di funzione di blocco e allarme.

Il volume iniziale (270 mL) è maggiore del volume da somministrare al paziente (240 mL) per tenere conto dell'inserimento del catetere endovenoso e per assicurare che il paziente riceva la dose completa di BLINCYTO.

Eseguire l'infusione della soluzione per infusione finale preparata di BLINCYTO secondo le istruzioni indicate sull'etichetta della farmacia sulla sacca preparata ad una delle seguenti velocità di infusione costanti:

- Velocità di infusione di 10 mL/h per una durata di 24 ore
- Velocità di infusione di 5 mL/h per una durata di 48 ore
- Velocità di infusione di 3,3 mL/h per una durata di 72 ore
- Velocità di infusione di 2,5 mL/h per una durata di 96 ore

Somministrare la soluzione per infusione finale preparata di BLINCYTO utilizzando un catetere endovenoso con filtro in linea da 0,2 micrometri sterile, non pirogeno e a basso legame proteico.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nota importante: non lavare le linee di infusione o il catetere endovenoso di BLINCYTO, in particolare quando si cambiano le sacche per infusione. Il lavaggio durante il cambio delle sacche o al completamento dell'infusione può portare a un dosaggio eccessivo ed a conseguenti complicanze. Quando somministrato attraverso un catetere multilume, BLINCYTO deve essere infuso attraverso un lume dedicato.

La durata dell'infusione dovrà essere selezionata dal medico curante, tenendo conto della frequenza di sostituzione delle sacche per infusione e del peso del paziente. La dose terapeutica da raggiungere di BLINCYTO somministrata non cambia.

Sostituzione della sacca per infusione

La sacca per infusione deve essere sostituita da un operatore sanitario almeno ogni 96 ore per questioni di sterilità.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eventi neurologici

Sono stati osservati eventi neurologici, alcuni dei quali con esito fatale. Gli eventi neurologici di grado 3 (CTCAE versione 4.0) o superiore (severi o pericolosi per la vita) che si sono manifestati in seguito all'inizio della somministrazione di blinatumomab includevano encefalopatia, crisi convulsive, disturbi del linguaggio, disturbi della coscienza, confusione e disorientamento, e disturbi della coordinazione e dell'equilibrio. Tra i pazienti che hanno sperimentato un evento neurologico, il tempo mediano al primo evento è stato entro le prime 2 settimane di trattamento e la maggior parte degli eventi si è risolta dopo l'interruzione del trattamento ed ha portato raramente all'interruzione del trattamento con BLINCYTO.

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli eventi neurologici gravi come disturbo cognitivo, encefalopatia e confusione.

I pazienti con una storia medica di segni e sintomi neurologici (come capogiro, ipoestesia, iporeflessia, tremore, disestesia, parestesia e compromissione della memoria) hanno evidenziato un'incidenza più elevata di eventi neurologici (come tremore, capogiro, stato confusionale, encefalopatia ed atassia). Tra questi pazienti, il tempo mediano al primo evento neurologico è stato entro il primo ciclo di trattamento.

L'esperienza in pazienti con anamnesi di pregressa o attuale patologia del SNC clinicamente rilevante (ad es., epilessia, crisi convulsive, paresi, afasia, ictus, severi danni cerebrali, demenza, malattia di Parkinson, malattia cerebellare, sindrome organica cerebrale e psicosi) è limitata a causa dell'esclusione di tali soggetti dagli studi clinici. Esiste la possibilità di un rischio di eventi neurologici più elevato in questa popolazione. I benefici potenziali del trattamento devono essere accuratamente valutati rispetto al rischio di eventi neurologici e particolare cautela deve essere adottata quando BLINCYTO viene somministrato a questi pazienti.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'esperienza con blinatumomab in pazienti con documentata LLA attiva del SNC o del liquido cerebrospinale (LCS) è limitata. Si ha, tuttavia, esperienza di pazienti trattati con blinatumomab nel contesto degli studi clinici dopo l'eliminazione dei blasti a livello di LCS mediante terapia mirata del SNC (ad es., chemioterapia intratecale). Una volta eliminati i blasti dal LCS, pertanto, è possibile iniziare il trattamento con BLINCYTO.

Si raccomanda di eseguire nei pazienti un esame neurologico prima dell'inizio della terapia con BLINCYTO e di monitorare clinicamente i pazienti per la presenza di segni e sintomi di eventi neurologici (ad es., test di scrittura). La gestione finalizzata alla risoluzione di tali segni e sintomi può richiedere la sospensione temporanea o l'interruzione definitiva di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.2). In caso di crisi convulsiva, si raccomanda la profilassi secondaria con anticonvulsivanti adeguati (ad es., levetiracetam).

Infezioni

Nei pazienti trattati con blinatumomab sono state osservate infezioni gravi, incluse sepsi, polmonite, batteriemia, infezioni opportunistiche e infezioni nella sede del catetere vascolare, in taluni casi pericolosi per la vita o fatali. I pazienti adulti con un performance status ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pari a 2 al basale hanno sperimentato un'incidenza più alta di infezioni gravi rispetto ai pazienti con un performance status ECOG < 2. L'esperienza con BLINCYTO in pazienti con infezione non controllata attiva è limitata.

I pazienti trattati con BLINCYTO devono essere sottoposti a monitoraggio clinico per la comparsa di segni e sintomi di infezione e trattati come opportuno. La gestione delle infezioni può implicare l'interruzione momentanea o la sospensione di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da rilascio di citochine e reazioni all'infusione

In pazienti trattati con BLINCYTO è stata riportata sindrome da rilascio di citochine (CRS), evento che può essere pericoloso per la vita o fatale (grado ≥ 4) (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse gravi che possono essere segni e sintomi di sindrome da rilascio di citochine (CRS) includono piressia, astenia, cefalea, ipotensione, aumento della bilirubina totale e nausea; con frequenza non comune, tali eventi hanno portato alla interruzione di BLINCYTO. Il tempo mediano all'insorgenza di una sindrome da rilascio di citochine (CRS) è stato di 2 giorni. I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di segni o sintomi riconducibili a tali eventi.

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) e la sindrome da perdita capillare (CLS, ad es., ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione) sono state comunemente associate alla sindrome da rilascio di citochine (CRS) (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con sindrome da perdita capillare si deve intervenire con tempestività.

Nel contesto della sindrome da rilascio di citochine sono stati riportati con frequenza non comune episodi di istiocitosi emofagocitica/sindrome da attivazione macrofagica (MAS).

Le reazioni all'infusione possono essere clinicamente indistinguibili dalle manifestazioni di una sindrome da rilascio di citochine (CRS) (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni all'infusione sono state generalmente rapide, con insorgenza nelle 48 ore successive all'inizio dell'infusione. In alcuni pazienti, tuttavia, sono state riportate reazioni all'infusione con esordio tardivo o nei cicli successivi. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la comparsa di reazioni da infusione, in particolare contestualmente all'inizio del primo e del secondo ciclo di trattamento, e devono essere opportunamente trattati. L'uso di antipiretici (ad es., paracetamolo) è raccomandato per aiutare a ridurre la piressia durante le prime 48 ore di ciascun ciclo. Per ridurre il rischio di CRS, è importante iniziare il trattamento con BLINCYTO (ciclo 1, giorni 1-7) alla dose iniziale raccomandata nel paragrafo 4.2.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La gestione di tali eventi può richiedere l'interruzione momentanea o la sospensione di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da lisi tumorale

In pazienti trattati con BLINCYTO è stata osservata sindrome da lisi tumorale (TLS), evento che può essere pericoloso per la vita o fatale (grado ≥ 4).

Durante il trattamento con BLINCYTO devono essere adottate misure profilattiche adeguate, tra cui l'idratazione massiva e la terapia anti-iperuricemica (ad es., con allopurinolo o rasburicase), per la prevenzione e il trattamento della sindrome da lisi tumorale (TLS), in particolare nei pazienti con leucocitosi più elevata o un elevato carico tumorale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi da sindrome da lisi tumorale (TLS), prestando attenzione anche alla funzionalità renale e al bilancio dei fluidi nelle 48 ore immediatamente successive alla prima infusione. Negli studi clinici, i pazienti con danno renale moderato hanno evidenziato un'incidenza aumentata di sindrome da lisi tumorale (TLS), rispetto ai pazienti con danno renale lieve o funzionalità renale nella norma. La gestione di tali eventi può implicare la momentanea interruzione o la sospensione di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia e neutropenia febbrile

Eventi di neutropenia e neutropenia febbrile, in taluni casi potenzialmente fatali, sono stati osservati in pazienti trattati con BLINCYTO. I parametri di laboratorio (inclusi conta leucocitaria e conta assoluta dei neutrofili, ma non limitatamente a questi) devono essere monitorati di routine durante l'infusione di BLINCYTO, in particolare durante i primi 9 giorni del primo ciclo e trattati come opportuno.

Enzimi epatici elevati

Il trattamento con BLINCYTO è stato associato ad aumenti transitori degli enzimi epatici. La maggior parte degli eventi è stata osservata durante la prima settimana dopo l'inizio del trattamento e non ha richiesto l'interruzione o la sospensione di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda il monitoraggio dei valori di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), gamma-glutamil transferasi (GGT) e bilirubinemia totale prima dell'inizio e nel corso del trattamento con BLINCYTO, in particolare nelle prime 48 ore dei primi 2 cicli. La gestione di tali eventi può implicare la momentanea interruzione o la sospensione di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.2).

Pancreatite

In pazienti trattati con BLINCYTO negli studi clinici e nel contesto successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di pancreatite, pericolosa per la vita o fatale. Una terapia steroidea ad alto dosaggio può aver contribuito, in alcuni casi, alla pancreatite.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di pancreatite. La valutazione del paziente può includere esame fisico, esami di laboratorio per la valutazione dell'amilasi sierica e della lipasi sierica ed esami strumentali dell'addome, quali ecografia e ulteriori appropriate misure diagnostiche. La gestione della pancreatite può richiedere l'interruzione momentanea o la sospensione di BLINCYTO (vedere paragrafo 4.2).

Leucoencefalopatia, inclusa leucoencefalopatia multifocale progressiva

In pazienti trattati con BLINCYTO, studi di risonanza magnetica (RM) dell'encefalo hanno evidenziato modificazioni indicative di leucoencefalopatia, in particolare nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia encefalica e chemioterapia anti-leucemica (incluso metotrexato sistemico ad alte dosi o citarabina intratecale). La rilevanza clinica di tali modificazioni dei reperti di imaging non è nota.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del rischio potenziale di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi. In caso di eventi sospetti, valutare l'opportunità di una consulenza neurologica, di una valutazione RM cerebrale e di un esame del liquido cerebrospinale (CSF), vedere paragrafo 4.8.

Recidiva negativa per CD19

In pazienti in recidiva trattati con BLINCYTO è stata riportata LLA da precursori delle cellule B negativa per CD19. Al momento dell'analisi del midollo osseo, è necessario prestare particolare attenzione alla valutazione dell'espressione del CD19.

Conversione (*lineage switch*) da LLA a leucemia mieloide acuta (LMA)

Sono stati riportati rari eventi di conversione (*lineage switch*) da LLA a LMA in pazienti in recidiva trattati con BLINCYTO, inclusi pazienti che non presentavano anomalie immunofenotipiche e/o citogenetiche alla diagnosi iniziale. Tutti i pazienti in recidiva devono essere monitorati per la presenza di LMA.

Immunizzazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo la terapia con BLINCYTO non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini virali vivi non è raccomandata per almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia con BLINCYTO, durante il trattamento e fino al ritorno dei valori dei linfociti B nei range di normalità dopo l'ultimo ciclo di trattamento.

A causa della potenziale deplezione dei linfociti B nei neonati a seguito dell'esposizione a blinatumomab durante la gravidanza, i neonati devono essere monitorati per la deplezione dei linfociti B e l'immunizzazione con vaccini virali vivi deve essere rimandata fino a quando la conta dei linfociti B nei neonati è ripristinata (vedere paragrafo 4.6).

Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace durante e per almeno le 48 ore successive alla fine del trattamento con BLINCYTO (vedere paragrafo 4.6).

Errori terapeutici

Sono stati osservati errori terapeutici contestualmente al trattamento con BLINCYTO. È molto importante seguire scrupolosamente le istruzioni relative alla preparazione (comprese ricostituzione e diluizione) e alla somministrazione per ridurre al minimo gli errori terapeutici (incluso sottodosaggio e sovradosaggio) (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in un'infusione di 24 ore, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione. I risultati ottenuti da esami *in vitro* su epatociti umani suggeriscono che blinatumomab non influisce sulle attività degli enzimi CYP450.

L'inizio della terapia con BLINCYTO induce un rilascio transitorio di citochine durante i primi giorni di trattamento che può esercitare un effetto soppressivo sugli enzimi CYP450. I pazienti in trattamento con medicinali che sono substrati di CYP450 e substrati di trasportatori con un basso indice terapeutico devono essere monitorati per la comparsa di effetti avversi (ad es., warfarin) o per le

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

concentrazioni di farmaco (ad es., ciclosporina) in tale periodo. La dose del medicinale concomitante deve essere modificata secondo necessità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e per almeno le 48 ore successive alla fine del trattamento con blinatumomab (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva con blinatumomab. Da uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale condotto sul topo, la molecola surrogata murina ha attraversato la placenta e non ha indotto embriotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Nel topo in gravidanza è stata osservata l'attesa deplezione dei linfociti B e T, ma gli effetti ematologici non sono stati valutati nel feto.

I dati relativi all'uso di blinatumomab in donne in gravidanza non esistono.

Blinatumomab non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale giustifichi il rischio potenziale per il feto.

In caso di esposizione al medicinale durante la gravidanza, nei neonati è possibile la deplezione dei linfociti B a causa delle proprietà farmacologiche del prodotto. Di conseguenza, nei neonati i linfociti B devono essere monitorati e l'immunizzazione con vaccini virali vivi deve essere rimandata fino a quando la conta dei linfociti B è ripristinata (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se blinatumomab o i metaboliti siano escreti nel latte materno. In base alle sue proprietà farmacologiche non è possibile escludere un rischio per i lattanti. Di conseguenza, come misura precauzionale, l'allattamento con latte materno è controindicato durante e per almeno le 48 ore successive alla fine del trattamento con blinatumomab.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di blinatumomab sulla fertilità. Studi di tossicità a 13 settimane con la molecola surrogata murina non hanno evidenziato effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili o femminili del topo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Blinatumomab compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono insorgere confusione e disorientamento, disturbi della coordinazione e dell'equilibrio, rischio di crisi convulsive e disturbi della coscienza (vedere paragrafo 4.4). A causa della potenziale insorgenza di eventi neurologici, i pazienti trattati con blinatumomab dovranno evitare di mettersi alla guida e di svolgere occupazioni o attività pericolose come guidare o manovrare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi durante il periodo di somministrazione di blinatumomab. I pazienti devono essere informati della possibilità di incorrere in eventi neurologici.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state identificate in studi clinici su pazienti con LLA da precursori delle cellule B (N = 1 045).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le reazioni avverse più gravi che possono verificarsi durante il trattamento con blinatumomab includono: infezioni (22,6%), eventi neurologici (12,2%), neutropenia/neutropenia febbrile (9,1%), sindrome da rilascio di citochine (2,7%) e sindrome da lisi tumorale (0,8%).

Le reazioni avverse più comuni sono state: piressia (70,8%), infezioni – patogene non specificate (41,4%), reazioni correlate all'infusione (33,4%), cefalea (32,7%), nausea (23,9%), anemia (23,3%), trombocitopenia (21,6%), edema (21,4%), neutropenia (20,8%), neutropenia febbrile (20,4%), diarrea (19,7%), vomito (19,0%), eruzione cutanea (18,0%), enzima epatico aumentato (17,2%), tosse (15,0%), patologie infettive batteriche (14,1%), tremore (14,1%), sindrome da rilascio di citochine (13,8%), leucopenia (13,8%), stipsi (13,5%), immunoglobuline ridotte (13,4%), patologie infettive virali (13,3%), ipotensione (13,0%), dolore dorsale (12,5%), brividi (11,7%), dolore addominale (10,6%), tachicardia (10,6%), insonnia (10,4%), dolore alle estremità (10,1%) e patologie infettive da funghi (9,6%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione per sistemi e organi e per gruppi di frequenza. Le categorie di frequenza sono state determinate sulla base del tasso grezzo di incidenza riportato per ciascuna reazione avversa in studi clinici su pazienti con LLA da precursori delle cellule B (N = 1 045). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)**
Infezioni ed infestazioni	Infezioni batteriche[a, b] Infezioni virali[a, b] Infezioni - patogene non specificate[a, b]	Sepsi Polmonite Infezioni fungine[a, b]	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile Anemia[1] Neutropenia[2] Trombocitopenia[3] Leucopenia[4]	Leucocitosi[5] Linfocitopenia[6]	Linfoadenopatia Istiocitosi emofagocitica
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine[a]	Ipersensibilità	Tempesta citochinica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Sindrome da lisi tumorale	
Disturbi psichiatrici[a]	Insonnia	Stato confusionale[a] Disorientamento	
Patologie del sistema nervoso[a]	Cefalea Tremore	Encefalopatia Afasia Parestesia Crisi convulsiva Disturbo cognitivo Compromissione della memoria Capogiro Sonnolenza Ipoestesia Patologia di nervo cranico[b] Atassia	Disturbo della parola
Patologie cardiache	Tachicardia[7]		

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
Patologie vascolari	Ipotensione[8] Ipertensione[9]	Rossore	Sindrome da perdita capillare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea Tosse produttiva Insufficienza respiratoria Sibilo	Dispnea da sforzo Insufficienza respiratoria acuta
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea Vomito Stipsi Dolore addominale		Pancreatite[a]
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia[a, 10]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea[11]		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Dolore agli arti	Dolore osseo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia[12] Brividi Edema[13]	Dolore toracico[14] Dolore	
Esami diagnostici	Enzima epatico aumentato[a, 15] Immunoglobuline ridotte[16]	Peso aumentato Fosfatasi alcalina ematica aumentata	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione[17]		

[a] Ulteriori informazioni sono riportate in "Descrizione di reazioni avverse selezionate".
[b] Termini MedDRA di gruppi di alto livello (MedDRA versione 23.0).

I termini degli eventi che rappresentano lo stesso concetto medico o la stessa condizione medica sono stati raggruppati insieme e riportati come una reazione avversa unica nella tabella sopra. I termini che contribuiscono alla relativa reazione avversa sono indicati sotto:
[1] Anemia include anemia ed emoglobina ridotta.
[2] Neutropenia include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.
[3] Trombocitopenia include conta piastrinica diminuita e trombocitopenia.
[4] Leucopenia include leucopenia e conta leucocitaria diminuita.
[5] Leucocitosi include leucocitosi e conta leucocitaria aumentata.
[6] Linfocitopenia include conta linfocitaria diminuita e linfocitopenia.
[7] Tachicardia include tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia, tachicardia atriale e tachicardia ventricolare.
[8] Ipotensione include pressione arteriosa ridotta e ipotensione.
[9] Ipertensione include pressione arteriosa aumentata e ipertensione.
[10] Iperbilirubinemia include bilirubina ematica aumentata e iperbilirubinemia.
[11] Eruzione cutanea include eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema pruriginoso, eruzione cutanea in sede di catetere, esantema pustoloso, eruzione cutanea genitale, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea vescicolare.
[12] Piressia include temperatura corporea aumentata e piressia.
[13] Edema include edema del midollo osseo, edema periorbitale, edema delle palpebre, edema dell'occhio, edema delle labbra, edema del viso, edema localizzato, edema generalizzato, edema, edema periferico, edema in sede di infusione, rene edematoso, edema dello scroto, edema genitale, edema polmonare, edema della laringe, angioedema, edema periorale e linfedema.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[14] Dolore toracico include fastidio al torace, dolore toracico, dolore toracico muscolo-scheletrico e dolore al torace non cardiaco.
[15] Enzima epatico aumentato include alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata, enzima epatico aumentato, test della funzionalità epatica aumentato e transaminasi aumentate.
[16] Immunoglobuline ridotte include immunoglobuline G ematiche ridotte, immunoglobuline A ematiche ridotte, immunoglobuline M ematiche ridotte, globuline ridotte, ipogammaglobulinemia, ipoglobulinemia e immunoglobuline ridotte.
[17] Reazioni correlate all'infusione è un termine composito che include il termine reazione correlata all'infusione e i seguenti eventi che si verificano con le prime 48 ore di infusione e durano ≤ 2 giorni: piressia, sindrome da rilascio di citochine, ipotensione, mialgia, lesione renale acuta, ipertensione, eruzione cutanea, tachipnea, tumefazione del viso, edema della faccia ed esantema eritematoso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi neurologici

Nello studio clinico randomizzato di fase III (N = 267) e nello studio clinico di fase II a braccio singolo (N = 189) su pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia trattati con BLINCYTO, il 66,0% dei pazienti ha sperimentato una o più reazioni avverse neurologiche (inclusi disturbi psichiatrici), principalmente a carico del SNC. Reazioni neurologiche avverse gravi e di grado ≥ 3 sono state osservate rispettivamente nel 11,6% e nel 12,1% dei pazienti, di cui le reazioni avverse gravi più comuni sono state encefalopatia, tremore, afasia e stato confusionale. La maggior parte degli eventi neurologici (80,5%) è stata clinicamente reversibile e si è risolta in seguito all'interruzione di BLINCYTO. Il tempo mediano al primo evento è stato entro le prime 2 settimane di trattamento. Un caso di encefalopatia fatale è stato riportato in un precedente studio clinico di fase II a braccio singolo.

Eventi neurologici sono stati riportati nel 62,2% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia (N = 45). Sono stati riportati eventi neurologici gravi e di grado ≥ 3 ciascuno nel 13,3% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia.

Sono stati riportati eventi neurologici nel 71,5% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva (N = 137), il 22,6% dei pazienti ha manifestato eventi gravi. Eventi di grado ≥ 3 e ≥ 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 16,1% e nel 2,2% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva.

Per informazioni sulla gestione clinica degli eventi neurologici, vedere paragrafo 4.4.

Infezioni

In pazienti trattati con BLINCYTO sono state riportate infezioni virali, batteriche e micotiche pericolose per la vita o fatali (grado ≥ 4). Sono state inoltre osservate riattivazioni di infezioni virali (ad es. Polioma (BK)) nello studio clinico di fase II in adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia. Pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia con un performance status ECOG al basale di 2 hanno sperimentato un'incidenza più alta di infezioni gravi rispetto ai pazienti con un performance status ECOG < 2. Per la gestione clinica delle infezioni, vedere paragrafo 4.4.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Nello studio clinico randomizzato di fase III (N = 267) e nello studio clinico di fase II a braccio singolo (N = 189) su pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia trattati con BLINCYTO, il 14,7% dei pazienti ha manifestato reazioni di sindrome da rilascio di citochine (CRS). CRS gravi sono state riportate nel 2,4% dei pazienti con un tempo mediano di insorgenza di 2 giorni.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nell'8,9% di pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia (N = 45), il 2,2% dei pazienti ha manifestato eventi gravi. Non sono stati riportati eventi di grado ≥ 3 o ≥ 4.

La sindrome da rilascio di citochine è stata riportata nel 2,9% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva (N = 137). Eventi di grado 3 e gravi sono stati riportati nell'1,5%, di ciascun paziente adulto con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva; non sono stati riportati eventi di grado ≥ 4.

La sindrome da perdita capillare è stata osservata in 1 paziente nello studio clinico di fase II su pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia e in 1 paziente nello studio clinico di fase II con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva. Non è stata osservata sindrome da perdita capillare in pazienti adulti nello studio clinico di fase II su pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia.

Per la gestione clinica della sindrome da rilascio di citochine, vedere paragrafo 4.4.

Enzimi epatici elevati

Nello studio clinico randomizzato di fase III (N = 267) e nello studio clinico di fase II a braccio singolo (N = 189) su pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia, trattati con BLINCYTO, il 22,4% dei pazienti ha riportato un aumento degli enzimi epatici e segni/sintomi associati. Reazioni avverse gravi e di grado ≥ 3 (come ALT aumentata, AST aumentata e aumento della bilirubinemia) sono state osservate rispettivamente nel 1,5% e nel 13,6% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento è stato di 4 giorni dopo l'inizio del trattamento con BLINCYTO.

Eventi di incremento degli enzimi epatici sono stati riportati nel 17,8% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia (N = 45), il 2,2% dei pazienti ha manifestato eventi gravi. Eventi di grado ≥ 3 e ≥ 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 13,3% e nel 6,7% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia.

Eventi di incremento degli enzimi epatici sono stati riportati nel 12,4% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva (N = 137). Eventi di grado ≥ 3 e ≥ 4 sono stati riportati, rispettivamente, nell'8,0% e nel 4,4% dei pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva.

Le reazioni avverse epatiche sono state generalmente di breve durata ed a rapida risoluzione, spesso senza che il trattamento con BLINCYTO fosse interrotto.

Per la gestione clinica degli enzimi epatici aumentati, vedere paragrafo 4.4.

Pancreatite

In pazienti trattati con BLINCYTO negli studi clinici e nel contesto successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di pancreatite, pericolosa per la vita o fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 7,5 giorni. Per la gestione clinica della pancreatite, vedere paragrafo 4.4.

Leucoencefalopatia, inclusa leucoencefalopatia multifocale progressiva

È stata riportata leucoencefalopatia. I pazienti con reperti di RM/TC encefalo coerenti con leucoencefalopatia hanno sperimentato gravi reazioni avverse concomitanti tra cui stato confusionale, tremore, disturbo cognitivo, encefalopatia e convulsioni. Malgrado esista un potenziale rischio di

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sviluppare leucoencefalopatia multifocale progressiva, negli studi clinici non sono stati riportati casi confermati.

Popolazione pediatrica

BLINCYTO è stato valutato in pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B refrattaria o recidivante in uno studio di valutazione/incremento della dose, a braccio singolo, di fase I/II (MT103-205), in cui 70 pazienti pediatrici, di età compresa tra 7 mesi e 17 anni, sono stati trattati con il regime di dosaggio raccomandato.

Le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente sono state piressia (11,4%), neutropenia febbrile (11,4%), sindrome da rilascio di citochine (5,7%), sepsi (4,3%), infezione correlata al dispositivo (4,3%), sovradosaggio (4,3%), convulsione (2,9%), insufficienza respiratoria (2,9%), ipossia (2,9%), polmonite (2,9%) ed insufficienza multi-organo (2,9%).

Le reazioni avverse nei pazienti pediatrici trattati con BLINCYTO sono state simili per tipo a quelle osservate nei pazienti adulti. Le reazioni avverse osservate più frequentemente (differenza ≥ 10%) nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta sono state anemia, trombocitopenia, leucopenia, piressia, reazioni correlate all'infusione, aumento di peso e ipertensione.

Il tipo e la frequenza delle reazioni avverse sono state simili tra i diversi sottogruppi pediatrici (sesso, età e regione geografica).

Nello studio MT103-205, a una dose più elevata rispetto a quella raccomandata, si è verificato un caso di insufficienza cardiaca letale in un quadro di sindrome da lisi tumorale (TLS) e sindrome da rilascio di citochine (CRS) potenzialmente fatale, vedere paragrafo 4.4.

BLINCYTO è stato valutato anche in pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, in uno studio randomizzato, controllato, in aperto, di fase III (20120215), in cui 54 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni sono stati trattati con il regime di dosaggio raccomandato per LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio. Il profilo di sicurezza di BLINCYTO nello studio 20120215 è coerente con quello osservato nella popolazione pediatrica studiata affetta da LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria.

Altre popolazioni speciali

L'esperienza con BLINCYTO in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata. In linea generale, la sicurezza è stata simile nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) e nei pazienti con meno di 65 anni trattati con BLINCYTO. Tuttavia, i pazienti anziani possono essere più inclini a sviluppare eventi neurologici gravi quali ad esempio disturbo cognitivo, encefalopatia e confusione.

Pazienti anziani con LLA e MRD positiva trattati con BLINCYTO possono presentare un maggior rischio di ipogammaglobulinemia rispetto ai pazienti più giovani. Durante il trattamento con BLINCYTO si raccomanda di monitorare i livelli di immunoglobuline nei pazienti anziani.

La sicurezza di BLINCYTO non è stata studiata in pazienti con danno renale grave.

Immunogenicità

Negli studi clinici di pazienti adulti con LLA trattati con BLINCYTO, meno del 3% è risultato positivo al test per gli anticorpi anti-blinatumomab. Sei di quei pazienti avevano anticorpi anti-blinatumomab con attività neutralizzante *in vitro*. Non sono stati rilevati anticorpi anti-blinatumomab in studi clinici su pazienti pediatrici con LLA refrattaria o recidivante trattati con blinatumomab.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Se si sospetta la formazione di anticorpi anti-blinatumomab con un effetto clinicamente significativo, si deve contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per discutere la possibilità di eseguire il test degli anticorpi. I recapiti sono riportati nel paragrafo 6 del foglio illustrativo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati osservati episodi di sovradosaggio, incluso un paziente a cui è stata somministrata una dose 133 volte superiore alla dose terapeutica raccomandata di BLINCYTO in un breve intervallo. Gli episodi di sovradosaggio hanno portato allo sviluppo di reazioni avverse coerenti con quelle osservate con la dose terapeutica raccomandata, tra cui febbre, tremori e cefalea. In caso di sovradosaggio, l'infusione deve essere temporaneamente interrotta e i pazienti devono essere monitorati. La ripresa di BLINCYTO alla dose terapeutica corretta deve essere considerata una volta che si sono risolte tutte le tossicità e non prima che siano trascorse 12 ore dall'interruzione dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici – altri agenti antineoplastici, Codice ATC: L01FX07.

Meccanismo d'azione

Blinatumomab è una molecola BiTE (*Bispecific T-cell Engager*) che si lega in maniera specifica al CD19 espresso sulla superficie delle cellule della linea B e al CD3 espresso sulla superficie delle cellule T. Esso attiva le cellule T endogene mettendo in connessione il CD3 nel complesso recettoriale per i linfociti T (TCR) con il CD19 espresso dalle cellule B benigne e maligne. L'attività antitumorale dell'immunoterapia con blinatumomab non dipende dai linfociti T esprimenti uno specifico TCR o dagli antigeni peptidici presentati dalle cellule tumorali, ma è di carattere policlonale e indipendente dalle molecole HLA (*Human Leukocyte Antigen*) sulle cellule bersaglio. Blinatumomab funge da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T e la cellula tumorale, rilasciando enzimi proteolitici che vanno ad uccidere sia le cellule bersaglio proliferanti sia quelle a riposo. Blinatumomab è associato a una sovraregolazione transitoria delle molecole di adesione cellulare, della produzione di proteine citolitiche, del rilascio di citochine infiammatorie e della proliferazione delle cellule T, e porta all'eliminazione delle cellule CD19+.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti studiati sono state osservate risposte immuno-farmacodinamiche coerenti. Durante l'infusione endovenosa continua di 4 settimane la risposta farmacodinamica è stata caratterizzata dall'attivazione e dall'iniziale ridistribuzione delle cellule T, dalla rapida deplezione delle cellule B periferiche e da un incremento transitorio delle citochine.

La ridistribuzione delle cellule T periferiche (ossia l'adesione delle cellule T all'endotelio dei vasi sanguigni e/o la migrazione nei tessuti) si è verificata dopo l'avvio dell'infusione di blinatumomab o l'intensificazione della dose. La conta delle cellule T subiva inizialmente una riduzione per 1-2 giorni, per poi tornare ai livelli basali nell'arco di 7-14 giorni nella maggior parte dei pazienti. Un aumento

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

delle conte delle cellule T oltre i valori basali (espansione delle cellule T) è stata osservata in un basso numero di pazienti.

Nella maggior parte dei pazienti le conte delle cellule B periferiche si riducevano rapidamente, portandosi a livelli non rilevabili, durante il trattamento a dosi ≥ 5 mcg/m^2/die o ≥ 9 mcg/die. Non è stato osservato un recupero delle conte delle cellule B periferiche durante le 2 settimane libere da trattamento tra un ciclo e il successivo. Una deplezione incompleta delle cellule B è stata osservata a dosi di 0,5 mcg/m^2/die e 1,5 mcg/m^2/die e in un basso numero di non-responder a dosi più elevate.

Nei soggetti pediatrici non sono stati misurati i linfociti periferici.

È stato effettuato il dosaggio delle citochine, incluse IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α e IFN-γ e i valori più elevati sono stati riscontrati per IL-6, IL-10 e IFN-γ. Un aumento transitorio delle citochine è stato osservato nei primi 2 giorni successivi all'avvio dell'infusione di blinatumomab. I livelli elevati di citochine sono tornati ai valori basali nell'arco di 24-48 ore durante l'infusione. Nei successivi cicli di trattamento, l'aumento delle citochine è stato riscontrato in un numero inferiore di pazienti e con una minore intensità rispetto a quanto osservato nelle 48 ore iniziali del primo ciclo di trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia

Un totale di 456 pazienti di età ≥ 18 anni con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria è stato esposto a BLINCYTO nell'ambito di studi clinici di fase II e III descritti di seguito.

La sicurezza ed efficacia di BLINCYTO rispetto allo standard di cura chemioterapico (SOC) sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in aperto e multicentrico di fase III (TOWER). I pazienti eleggibili erano soggetti di età ≥ 18 anni con un ECOG status ≤ 2 con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria (aveva > 5% di blasti nel midollo osseo ed anche recidiva in qualsiasi momento dopo HSCT allogenico, prima recidiva non trattata con prima durata di remissione < 12 mesi o refrattaria all'ultima terapia).

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 per ricevere BLINCYTO o 1 dei 4 regimi chemioterapici backbone prespecificati selezionati da SOC. La randomizzazione è stata stratificata per età (< 35 anni rispetto a ≥ 35 anni di età), precedente terapia di salvataggio (sì contro no) e precedente HSCT allogenico (sì contro no) come valutato al momento del consenso. Le caratteristiche demografiche e di base erano ben bilanciate tra i due bracci (vedi tabella 3).

Tabella 3. Caratteristiche demografiche ed al basale nello studio di fase III (TOWER)

Caratteristiche	**BLINCYTO (N = 271)**	**Chemioterapia SOC (N = 134)**
Età		
Mediana, anni (min - max)	37 (18 - 80)	37 (18 - 78)
Media, anni (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 Anni, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Precedente terapia di salvataggio	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)
Precedente alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG status - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Caratteristiche	BLINCYTO (N = 271)	Chemioterapia SOC (N = 134)
Status Refrattario - n (%)		
Refrattario primario	46 (17,0)	27 (20,1)
Refrattario alla prima terapia o di salvataggio	87 (32,1)	34 (25,4)
Massimo dei blasti nel midollo centrale/locale - n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

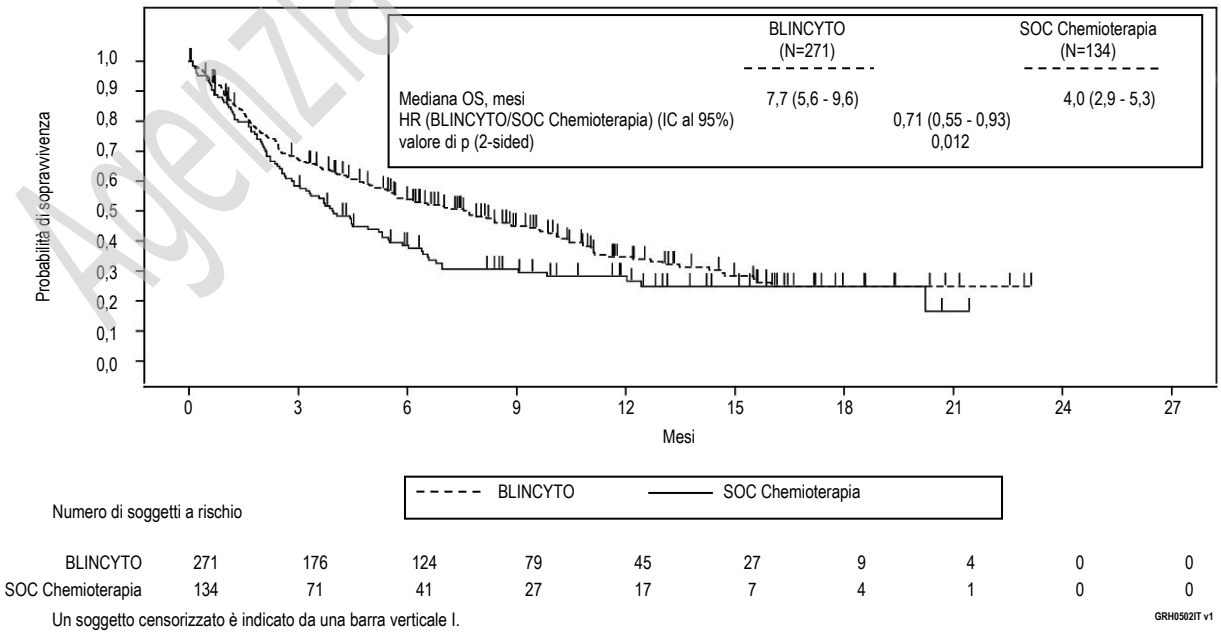
AlloHSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche
SOC = standard di cura

BLINCYTO è stato somministrato come infusione endovenosa continua. Nel primo ciclo, la dose iniziale è stata 9 mcg/giorno per la settimana 1, quindi 28 mcg/giorno per le restanti 3 settimane. La dose target di 28 mcg/die è stata somministrata nel ciclo 2 e nei cicli successivi a partire dal giorno 1 di ciascun ciclo. La correzione della dose è stata possibile in caso di reazioni avverse. Dei 267 pazienti che hanno ricevuto BLINCYTO, il numero medio di cicli di trattamento completati è stato 2,0; dei 109 pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia SOC, il numero medio di cicli di trattamento è stato di 1,3.

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza globale (OS). La OS mediana è stata di 4,0 mesi (IC al 95%: 2,9 - 5,3) nel braccio chemioterapico SOC rispetto a 7,7 mesi (IC al 95%: 5,6 - 9,6) nel braccio BLINCYTO. L'hazard ratio (IC al 95%) è stato 0,71 (0,55 - 0,93) tra i bracci di trattamento che ricevono BLINCYTO, indicando una riduzione del 29% nella percentuale di rischio nel braccio di BLINCYTO (valore di p = 0,012 (test stratificato log-rank)), vedere figura 1. La coerenza nei risultati OS è stata mostrata nei sottogruppi dai fattori di stratificazione.

Risultati coerenti sono stati osservati dopo la censorizzazione al momento del HSCT; l'OS mediana, censorizzata al momento dell'HSCT, è stata di 6,9 mesi (IC al 95%: 5,3 - 8,8) nel gruppo BLINCYTO e 3,9 mesi (IC al 95%: 2,8 - 4,9) nel gruppo SOC (HR, 0,66; IC al 95%: 0,50 - 0,88; valore di p = 0,004). Il tasso di mortalità dopo alloHSCT tra tutti i pazienti che non hanno ricevuto la terapia anti-leucemica è stato 10/38 (26,3%, IC al 95%: 13,4% - 43,1%) nel gruppo BLINCYTO e 3/12 (25%; IC al 95%: 5,5 - 57,2) nel gruppo SOC; tale tasso di mortalità a 100 giorni dopo alloHSCT è stato 4/38 (12,4%; IC al 95%: 4,8 - 29,9%) nel gruppo BLINCYTO e 0/12 (0%; IC al 95%: non stimabile) nel gruppo SOC. I risultati di efficacia da altri endpoint chiave nello studio sono riassunti nella tabella 4.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale



Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Risultati di efficacia in pazienti ≥ 18 anni di età con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	**Chemioterapia SOC (N = 134)**
Remissione completa (CR)		
CR[a]/CRh*[b]/CRi[c], n (%) [IC al 95%]	119 (43,9) (37,9 – 50,0)	33 (24,6) (17,6 – 32,8)
Differenza di trattamento [IC al 95%]	19,3 (9,9 – 28,7)	
valore di p	< 0,001	
CR, n (%) [IC al 95%]	91 (33,6) (28,0 – 39,5)	21 (15,7) (10,0 - 23,0)
Differenza di trattamento [IC al 95%]	17,9 (9,6 – 26,2)	
Valore di p	< 0,001	
Eventi-liberi da sopravvivenza[d]		
Stima % a 6 mesi [IC al 95%]	30,7 (25,0 – 36,5)	12,5 (7,2 – 19,2)
Stima % a 18 mesi [IC al 95%]	9,5 (5,1 – 15,6)	7,9 (3,7 – 14,2)
HR [IC al 95%]	0,55 (0,43 – 0,71)	
Durata della risposta ematologica Tempo mediano all'evento [IC al 95%]		
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)
MRD[e] risposta per CR/CRh*/CRi		
MRD pazienti valutabili (%) [IC al 95%][f]	74/97 (76,3) (66,6 – 84,3)	16/33 (48,5) (30,8 – 66,5)
Durata della risposta di MRD Tempo mediano all'evento [IC al 95%]	4,5 mesi (3,6 – 9,0)	3,8 mesi (1,9 – 19,0)
Post-basale alloHSCT – n (%)		
Soggetti complessivi	65 (24)	32 (23,9)
Responder ematologici (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Tempo ad alloHSCT tra tutti i pazienti trapiantati Tempo mediano all'evento (intervallo interquartile)	3,7 mesi (3,0 - 5,3) (N = 65)	3,1 mesi (2,6 – 4,3) (N = 32)
Tempo ad alloHSCT tra i responders CR/CRh*/Cri Tempo mediano all'evento [IC al 95%] (KM stimata)	11,3 mesi (5,2, NE) (N = 119)	3,6 mesi (2,3 – 7,2) (N = 33)
100 giorni di mortalità dopo alloHSCT		
n/N (%), [IC al 95%]	4/38 - 12,4% (4,8 - 29,9)	0/12 - 0,0% (0,0, NE)

[a] CR è stata definita come ≤ 5% blasti nel midollo osseo, nessuna evidenza di malattia e pieno recupero dei conteggi ematici periferici (piastrine > 100 000/microlitro e conta assoluta dei neutrofili [ANC] > 1 000/microlitro).
[b] CRh* (remissione completa con parziale recupero ematologico) è stata definita come ≤ 5% blasti nel midollo osseo, nessuna evidenza di malattia e parziale recupero dei conteggi ematici periferici (piastrine > 50 000/microlitro e ANC > 500/microlitro).
[c] CRi (remissione completa con recupero ematologico incompleto) è stata definita come ≤ 5% blasti nel midollo osseo, nessuna evidenza di malattia e recupero incompleto dei conteggi ematici periferici (piastrine > 100 000/microlitro o ANC > 1 000/microlitro).
[d] Il tempo EFS è stato calcolato dal momento della randomizzazione fino alla data della valutazione della malattia che indica una recidiva dopo il raggiungimento di un CR/CRh*/CRi o morte, a seconda di quale è il precedente. I soggetti che non riescono a raggiungere una CR/CRh*/CRi entro 12 settimane dall'inizio del trattamento sono considerati fallimenti terapeutici e hanno assegnato una durata EFS di 1 giorno.
[e] MRD (malattia minima residua) la risposta é stata definita come MRD dal PCR o flusso citometrico < 1×10^{-4}.
[f] Pazienti che hanno raggiunto CR/CRh*/CRi e che hanno avuto una valutazione MRD post-basale valutabile.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Qualità della vita correlata alla salute

In questo studio in aperto, la Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) riportata dai pazienti è stata misurata utilizzando il questionario *dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life* - Core 30 (EORTC QLQ-C30). In un'analisi di sensibilità post-hoc, rispetto a SOC, BLINCYTO ha ritardato costantemente il tempo di deterioramento clinicamente significativo della HRQoL (≥ 10 punti peggiorando rispetto al basale) per lo stato di salute globale [mediana BLINCYTO versus SOC: 8,1 mesi contro 1,0 mese; HR = 0,60 (IC al 95% = 0,42 - 0,85)], scale funzionali, scale dei sintomi e singoli elementi. Poiché i risultati della qualità della vita correlati alla salute sono basati su un'analisi di sensibilità post-hoc, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela.

BLINCYTO è stato anche valutato in uno studio multicentrico di fase II in aperto e a braccio singolo, condotto su 189 pazienti (MT103-211). I pazienti eleggibili erano soggetti di età ≥ 18 anni con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia (recidivante con prima remissione di durata ≤ 12 mesi alla prima terapia di salvataggio, oppure recidivante o refrattaria dopo una prima terapia di salvataggio, o recidivante nei 12 mesi successivi a HSCT allogenico, e con una percentuale di blasti nel midollo osseo ≥ 10%).

Per il pretrattamento, la dose per il ciclo di trattamento e la via di somministrazione di BLINCYTO sono state le stesse di quelle dello studio di fase III. I pazienti sono stati pretrattati con una profilassi obbligatoria fluido-cerebrospinale che consiste in regime intratecale in base alle linee guida istituzionali o nazionali entro una settimana prima dell'inizio del trattamento con BLINCYTO. BLINCYTO era somministrato come infusione endovenosa continua. Nel primo ciclo, la dose iniziale era di 9 mcg/die per la settimana 1 e passava a 28 mcg/die nelle restanti 3 settimane. La dose target di 28 mcg/die era somministrata nel ciclo 2 e nei cicli successivi a partire dal giorno 1 di ciascun ciclo. L'aggiustamento della dose era ammesso in caso di reazioni avverse. La popolazione trattata includeva 189 pazienti, sottoposti ad almeno 1 infusione di BLINCYTO; il numero medio di cicli per paziente è stato di 1,6. Per i pazienti che rispondevano a BLINCYTO, ma successivamente andavano incontro a recidiva era prevista la possibilità di un ritrattamento con BLINCYTO. L'età mediana tra i pazienti trattati era di 39 anni (range: 18-79 anni, inclusi 25 pazienti di età ≥ 65 anni), 64 su 189 (33,9%) erano stati sottoposti a HSCT prima del trattamento con BLINCYTO e 32 su 189 (16,9%) avevano ricevuto più di 2 terapie di salvataggio pregresse.

L'endpoint primario consisteva nel tasso di remissione completa/remissione completa con parziale recupero ematologico (CR/CRh*) durante 2 cicli di trattamento con BLINCYTO. Ottantuno pazienti su 189 (42,9%) hanno ottenuto una CR/CRh* entro i primi 2 cicli di trattamento e la maggior parte delle risposte (64 su 81) è stata raggiunta nel 1° ciclo di trattamento. Nella popolazione anziana (età ≥ 65 anni), 11 pazienti su 25 (44,0%) hanno raggiunto una CR/CRh* entro i primi 2 cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulla sicurezza nell'anziano). Quattro pazienti hanno ottenuto una CR durante i cicli di consolidamento, portando a un tasso di CR cumulativo del 35,4% (67/189; IC 95%: 28,6% - 42,7%). Trentadue pazienti su 189 (17%) sono stati sottoposti ad HSCT allogenico in CR/CRh* indotta con BLINCYTO (vedere tabella 5).

Tabella 5. Risultati di efficacia in pazienti di età ≥ 18 anni con LLA da precursori delle cellule B Philadelphia-negativa recidivante o refrattaria (MT103-211)

	n (%) **n = 189**	**IC al 95%**
Remissione completa (CR)[1]/Remissione completa con parziale recupero ematologico (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%]
Midollo osseo ipoplastico o aplastico privo di blasti[3]	17 (9,0%)	[5,3%-14,0%]

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	n (%) n = 189	IC al 95%
Remissione parziale[4]	5 (2,6%)	[0,9%-6,1%]
Sopravvivenza libera da recidiva[5] (RFS) per CR/CRh*	5,9 mesi	[da 4,8 a 8,3 mesi]
Sopravvivenza globale	6,1 mesi	[da 4,2 a 7,5 mesi]

[1] La CR era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un pieno recupero delle conte ematiche periferiche (piastrine > 100 000/microlitro e conte assolute dei neutrofili [ANC] > 1 000/microlitro).
[2] La CRh* era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un recupero parziale delle conte ematiche periferiche (piastrine > 50 000/microlitro e ANC > 500/microlitro).
[3] Il midollo osseo ipoplastico o aplastico privo di blasti era inteso come una percentuale di blasti midollari ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e recupero insufficiente delle conte del sangue periferico:
piastrine ≤ 50 000/microlitro e/o ANC ≤ 500/microlitro.
[4] La remissione parziale era intesa come una percentuale di blasti midollari compresa tra il 6% e il 25% con una riduzione almeno del 50% rispetto al basale.
[5] La recidiva era definita come recidiva ematologica (blasti nel midollo osseo maggiori del 5% dopo CR) o una recidiva extramidollare.

In un'analisi esplorativa pre-specificata, 60 pazienti su 73 valutabili per MRD con CR/CRh* (82,2%) hanno ottenuto anche una risposta MRD (intesa come MRD mediante PCR < 1×10^{-4}).

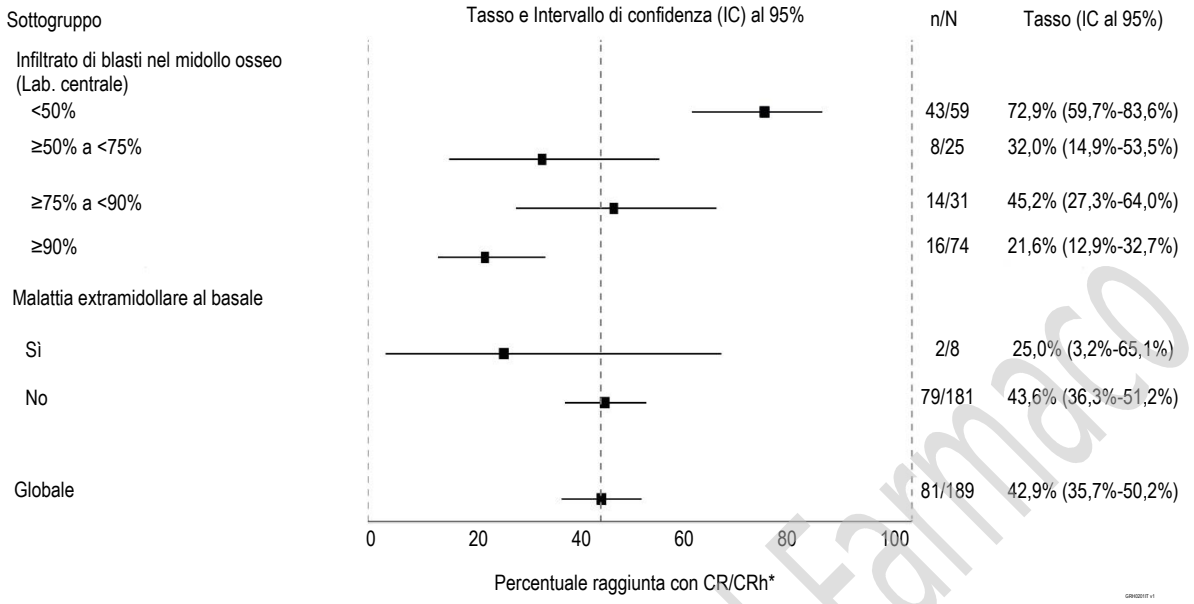
I pazienti precedentemente sottoposti a HSCT allogenico hanno evidenziato tassi di risposta simili ai pazienti senza anamnesi pregressa di HSCT, i pazienti più anziani hanno ottenuto tassi di risposta simili ai pazienti più giovani, e non è stata osservata una differenza sostanziale per quanto concerne i tassi di remissione sulla base del numero di linee pregresse di terapia di salvataggio.

Nei pazienti con malattia extramidollare (intesa come almeno 1 lesione ≥ 1,5 cm) non a carico di SNC/testicoli allo screening (N = 8/189) i tassi di risposta clinica (25% [IC 95%: 3,2-65,1]) risultavano inferiori rispetto ai pazienti senza evidenza di malattia extramidollare (N = 181, 43,6% [IC 95%: 36,3-51,2]) (vedere figura 2).

I pazienti con i valori più elevati di carico di malattia misurato sulla base della percentuale di blasti midollari al basale (≥ 90%) mostravano ancora una risposta clinicamente significativa con un tasso di CR/CRh* del 21,6% (IC al 95% 12,9-32,7) (vedere figura 2). I pazienti con un basso carico di malattia (< 50%) rispondevano al meglio alla terapia con BLINCYTO con un tasso di CR/CRh* del 72,9% (IC al 95% 59,7-83,6).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 2: Forest plot del tasso di CR/CRh* durante i primi 2 cicli dello studio MT103-211 (set di analisi primaria)



n = numero di pazienti che hanno raggiunto CR o CRh* nei primi 2 cicli di trattamento nel sottogruppo specificato.
N = numero totale dei pazienti nel sottogruppo specificato.

Ci sono dati limitati in pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivata tardiva, definita come recidivata se si manifesta più di 12 mesi dopo la prima remissione o più di 12 mesi dopo HSCT in prima remissione. Negli studi clinici di fase II, ha raggiunto CR/CRh* entro i primi 2 cicli di trattamento l'88,9% (8/9) dei pazienti con recidiva tardiva come definita negli studi individuali, con il raggiungimento di una risposta MRD del 62,5% (6/9) e il 37,5% (3/9) sono stati sottoposti a HSCT allogenico dopo il trattamento con BLINCYTO. La sopravvivenza complessiva mediana (OS) è stata di 17,7 mesi (IC al 95% 3,1 – non stimabile).

Nello studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico (TOWER), il 70% (7/10) di pazienti post-trapianto in prima recidiva tardiva, trattati con BLINCYTO, rispetto al 20% (1/5), trattati con chemioterapia SOC, raggiungevano CR/CRh* nei primi 2 cicli di trattamento. Il 50% (5/10) rispetto allo 0% (0/5) raggiungeva la risposta MRD e il 20% (2/10) rispetto al 40% (2/5) veniva sottoposto a HSCT allogenico dopo il trattamento. L'OS mediana era di 15,6 mesi (IC al 95% 5,5 – non valutabile) per il gruppo BLINCYTO e 5,3 mesi (IC al 95% 1,1 – non valutabile) per il gruppo chemioterapia SOC.

LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia in pazienti adulti

La sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO sono state valutate in uno studio di fase II, in aperto, multicentrico, a braccio singolo (ALCANTARA). I pazienti eleggibili erano soggetti di età ≥ 18 anni con LLA da precursori delle cellule B positiva per il cromosoma Philadelphia, recidivante o refrattaria ad almeno 1 inibitore della tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione o successivi OPPURE intollerante a TKI di seconda generazione e intollerante o refrattaria a imatinib mesilato.

BLINCYTO è stato somministrato come infusione endovenosa continua. Nel primo ciclo, la dose iniziale era di 9 mcg/die alla settimana 1 e passava a 28 mcg/die per le restanti 3 settimane. La dose di 28 mcg/die è stata somministrata nel ciclo 2 e nei cicli successivi a partire dal giorno 1 di ciascun ciclo. La correzione della dose è stata possibile in caso di reazioni avverse. La popolazione trattata includeva 45 pazienti che hanno ricevuto almeno una infusione di BLINCYTO; il numero medio di cicli di trattamento è stato 2,2 (vedere la tabella 6 per le caratteristiche demografiche e al basale dei pazienti).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 6. Caratteristiche demografiche e al basale nello studio di fase II (ALCANTARA)

Caratteristiche	BLINCYTO (N = 45)
Età	
Mediana, anni (min - max)	55 (23 – 78)
Media, anni (SD)	52,8 (15)
≥ 65 anni e < 75 anni, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 anni, n (%)	2 (4,4)
Maschi, n (%)	24 (53,3)
Razza, n (%)	
Asiatica	1 (2,2)
Nera (o afro-americana)	3 (6,7)
Altra	2 (4,4)
Bianca	39 (86,7)
Storia di malattia, n (%)	
Precedente trattamento con TKI[a]	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Precedente terapia di salvataggio	31 (61,9)
Precedente alloHSCT[b]	20 (44,4)
Blasti nel midollo osseo[c], n (%)	
≥ 50% a < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

[a] Numero di pazienti che non hanno risposto a ponatinib = 23 (51,1%)
[b] alloHSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche
[c] Valutato presso il laboratorio centrale

L'endpoint primario era il tasso di CR/CRh* nei primi 2 cicli di trattamento con BLINCYTO. Sedici pazienti su 45 (35,6%) hanno raggiunto una CR/CRh* nei primi 2 cicli di trattamento. Dei 16 pazienti con CR/CRh* nei primi 2 cicli, 12 su 14 (85,7%) pazienti con una CR e 2 su 2 (100%) pazienti con una CRh* hanno raggiunto anche una risposta MRD completa (vedere tabella 7).

Due pazienti hanno raggiunto una CR durante i cicli successivi, per un valore del tasso di CR cumulativo pari al 35,6% (16 su 45; IC al 95%: 21,9 – 51,2). Cinque pazienti su 16 (31,3%) sono stati sottoposti ad HSCT allogenico in CR/CRh* indotta con BLINCYTO.

Tabella 7. Risultati di efficacia in pazienti di età ≥ 18 anni con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria positiva per il cromosoma Philadelphia (ALCANTARA)

	N = 45
Remissione completa (CR)[a]/Remissione completa con parziale recupero ematologico (CRh*)[b], n (%) [IC al 95%]	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] (senza CRh*), n (%) [IC al 95%]	2 (4,4) [0,5 – 15,1]
Midollo osseo ipoplastico o aplastico privo di blasti (senza CRi)[d], n (%) [IC al 95%]	3 (6,7) [1,4 – 18,3]
Remissione parziale[e], n (%) [IC al 95%]	2 (4,4) [0,5 – 15,1]
Risposta MRD completa[f], n (%), [IC al 95%]	18 (40,0) [25,7 – 55,7]

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	N = 45
Sopravvivenza mediana libera da recidiva (RFS)[g] per CR/CRh* [IC al 95%]	6,7 mesi [da 4,4 a NE[h]]
Sopravvivenza globale mediana [IC al 95%]	7,1 mesi [da 5,6 a NE[h]]

[a] La CR era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un pieno recupero delle conte ematiche periferiche (piastrine > 100 000/microlitro e conte assolute dei neutrofili [ANC] > 1 000/microlitro).
[b] La CRh* era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un recupero parziale delle conte ematiche periferiche (piastrine > 50 000/microlitro e ANC > 500/microlitro).
[c] La CRi (remissione completa con recupero ematologico incompleto) era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un recupero incompleto delle conte ematiche periferiche (piastrine > 100 000/microlitro o ANC > 1 000/microlitro).
[d] Il midollo osseo ipoplastico o aplastico privo di blasti era inteso come una percentuale di blasti midollari ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e recupero insufficiente delle conte periferiche: piastrine ≤ 50 000/microlitro e/o ANC ≤ 500/microlitro.
[e] La remissione parziale era intesa come una percentuale di blasti midollari compresa tra il 6% e il 25% con una riduzione almeno del 50% rispetto al basale.
[f] La risposta MRD completa era intesa come assenza di MRD rilevabile, confermata in un saggio con una sensibilità minima pari a 10^{-4}.
[g] La recidiva era definita come recidiva ematologica (blasti nel midollo osseo maggiori del 5% dopo CR) o una recidiva extramidollare.
[h] NE = non valutabile

I pazienti con valori più elevati di carico tumorale misurato sulla base della percentuale di blasti midollari al basale (≥ 50%) mostravano ancora una risposta clinicamente significativa con un tasso di CR/CRh* del 26,5% (IC al 95% 12,9 – 44,4). I pazienti con un basso carico tumorale (< 50%) rispondevano meglio al trattamento con BLINCYTO con un tasso di CR/CRh* del 63,6% (IC al 95% 30,8 – 89,1). Per i pazienti con conte leucocitarie periferiche elevate (≥ 3,0 x 10^9/L), il tasso di risposta era del 27,3% (IC al 95% 10,7 – 50,2), mentre la percentuale di risposta per quelli con una conta leucocitaria più bassa (< 3,0 x 10^9/L) era del 43,5% (IC al 95% 23,2 - 65,5).

Gli effetti del trattamento in sottogruppi valutabili (per es., stato delle mutazioni, numero di trattamenti precedenti con TKI, stato di HSCT pregresso e recidiva senza HSCT pregresso) in generale erano coerenti con i risultati nella popolazione globale. I pazienti con mutazione T315I, altre mutazioni o ulteriori anomalie citogenetiche rispondevano con un tasso simile rispetto a quello dei soggetti senza tali mutazioni o anomalie.

LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva

In uno studio di fase II, in aperto, multicentrico, a singolo braccio (BLAST) sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO in pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva. I pazienti idonei avevano ≥ 18 anni, non erano stati sottoposti a pregresso HSCT, avevano ricevuto almeno 3 blocchi di terapia standard di induzione per LLA, erano in remissione ematologica completa (definita come < 5% blasti nel midollo osseo, conta assoluta dei neutrofili ≥ 1 000/microlitro, piastrine ≥ 50 000/microlitro e livello di emoglobina ≥ 9 g/dL) e refrattarietà molecolare o recidiva molecolare (definita da MRD ≥ 10^{-3}), vedere tabella 8. Lo stato MRD allo screening è stato determinato mediante citometria a flusso o reazione a catena della polimerasi (PCR) di aspirati del midollo osseo con una sensibilità minima di 10^{-4} in base alle valutazioni del centro locale. Successivamente, un laboratorio centrale ha confermato i livelli di MRD mediante PCR. L'interpretazione finale dei risultati di MRD ha seguito le linee guida dell'EuroMRD Consortium.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 8. Caratteristiche demografiche e al basale nello studio MRD (BLAST)

Caratteristiche	BLINCYTO (N = 116)
Età	
Mediana, anni (min - max)	45 (18 - 76)
Media, anni (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 anni, n (%)	15 (12,9)
Maschi, n (%)	68 (58,6)
Razza, n (%)	
Asiatica	1 (0,9)
Altra (mista)	1 (0,9)
Bianca	102 (87,9)
Sconosciuta	12 (10,3)
Storia di recidiva, n (%)	
Pazienti in 1 CR	75 (64,7)
Pazienti in 2 CR	39 (33,6)
Pazienti in 3 CR	2 (1,7)
Livello di MRD al basale*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ e < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ e < 10^{-1}	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ e < 10^{-2}	52 (44,8)
< 10^{-3}	3 (2,6)
Inferiore al limite minimo quantificabile	5 (4,3)
Sconosciuto	2 (1,7)

* Valutato presso il laboratorio centrale con un saggio con sensibilità minima pari a 10^{-4}

BLINCYTO è stato somministrato come infusione endovenosa continua. I pazienti ricevevano BLINCYTO ad una dose costante di 15 mcg/m^2/die (equivalente al dosaggio raccomandato di 28 mcg/die) per tutti i cicli di trattamento. I pazienti ricevevano un massimo di 4 cicli di trattamento. La correzione della dose è stata possibile in caso di reazioni avverse. La popolazione trattata includeva 116 pazienti, sottoposti ad almeno una infusione di BLINCYTO; il numero medio di cicli di trattamento completati è stato di 1,8 (intervallo: 1 - 4).

L'endpoint primario era la proporzione di pazienti che raggiungevano la risposta MRD completa in un ciclo di trattamento con BLINCYTO. Ottantotto su 113 (77,9%) pazienti valutabili hanno raggiunto una risposta MRD completa dopo un ciclo di trattamento; vedere tabella 9. Due soggetti hanno raggiunto una risposta MRD completa con 1 ciclo aggiuntivo di BLINCYTO. I tassi di risposta MRD per età e il livello di MRD nei sottogruppi basali erano coerenti con i risultati nella popolazione completa. La RFS in pazienti con LLA da precursori delle cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia a 18 mesi censorizzata al HSCT o dopo chemioterapia con BLINCYTO è stata del 54% (33%, 70%). La RFS a 18 mesi non censorizzata al HSCT o dopo chemioterapia con BLINCYTO è stata del 53% (44%, 62%).

Tabella 9. Risultati di efficacia in pazienti di età ≥ 18 anni con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva (BLAST)

Risposta MRD completa[a], n/N (%), [IC al 95%]	88/113[b] (77,9) [69,1 - 85,1]
≥ 65 anni	12/15 (80,0) [51,9 - 95,7]
Pazienti in 1 CR	60/73 (82,2) [71,5 - 90,2]
Pazienti in 2 CR	27/38 (71,1) [54,1 - 84,6]
Pazienti in 3 CR	1/2 (50,0) [1,3 - 98,7]
Durata della risposta MRD completa [IC al 95%]	17,3 mesi (12,6 - 23,3)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[a] Risposta MRD completa definita come assenza di MRD rilevabile confermata in un saggio con una sensibilità minima pari a 10^{-4}.
[b] Nel gruppo di analisi completa dell'endpoint primario sono stati inclusi centotredici pazienti (97,4%; 113/116).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO rispetto alla chemioterapia di consolidamento standard di cura (SOC) sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto (20120215). I pazienti eleggibili erano soggetti di età compresa tra 28 giorni e 18 anni con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, negativa per il cromosoma Philadelphia, che presentavano < 25% blasti nel midollo osseo. I pazienti sono stati definiti ad alto rischio secondo i criteri IntReALL. I pazienti affetti da patologie del SNC clinicamente rilevanti e richiedenti trattamento (ad esempio epilessia instabile) o con evidenze di coinvolgimento in corso del SNC dovuto alla LLA sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati arruolati e randomizzati dopo la terapia di induzione e 2 blocchi di chemioterapia di consolidamento.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere BLINCYTO o un terzo blocco di chemioterapia di consolidamento SOC. I pazienti del braccio BLINCYTO hanno ricevuto un ciclo di trattamento con BLINCYTO come infusione endovenosa continua a 15 mcg/m^2/die per 4 settimane (dose giornaliera massima non superiore a 28 mcg/die). La correzione della dose è stata possibile in caso di reazioni avverse. La randomizzazione è stata stratificata in base a età (< 1 anno, da 1 a 9 anni e > 9 anni), stato del midollo osseo determinato al termine del secondo blocco di chemioterapia di consolidamento e stato MRD determinato al termine dell'induzione (blasti < 5% con livello di MRD < 10^{-3}, blasti < 5% con livello di MRD ≥ 10^{-3}, e blasti ≥ 5% e < 25%). Le caratteristiche demografiche e al basale erano ben bilanciate tra i due bracci (vedere tabella 10). Nessun soggetto era stato precedentemente sottoposto a HSCT.

Tabella 10. Caratteristiche demografiche e al basale nello studio 20120215

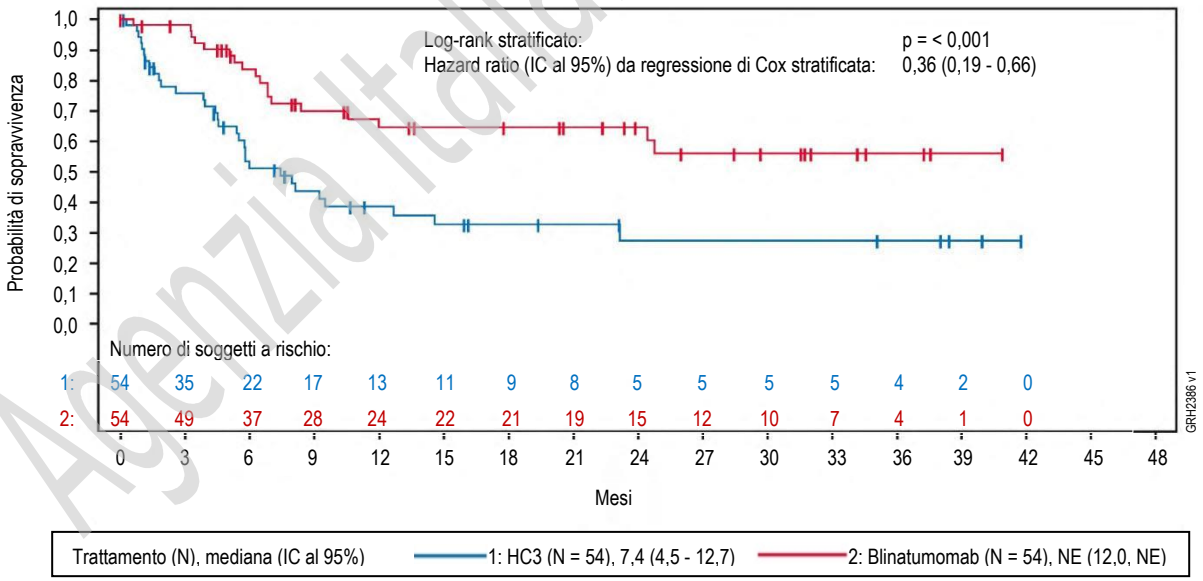
Caratteristiche	BLINCYTO (N = 54)	Chemioterapia SOC (N = 54)
Età, n (%)		
< 1 anno	0 (0,0)	0 (0,0)
da 1 a 9 anni	39 (72,2)	38 (70,4)
da ≥ 10 a 18 anni	15 (27,8)	16 (29,6)
Maschi, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Razza, n (%)		
Indiani d'America o nativi dell'Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatica	1 (1,9)	3 (5,6)
Nera (o afro-americana)	0 (0,0)	3 (5,6)
Nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico	0 (0,0)	0 (0,0)
Altra	3 (5,6)	5 (9,3)
Bianca	50 (92,6)	43 (79,6)
Presenza e tipo di qualsiasi anomalia genetica, n (%)		
No	34 (63,0)	29 (53,7)
Sì	20 (37,0)	25 (46,3)
Iperdiploidia	6 (11,1)	6 (11,1)
Ipodiploidia	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL riarrangiato	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)
Altra	9 (16,7)	10 (18,5)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Caratteristiche	BLINCYTO (N = 54)	Chemioterapia SOC (N = 54)
Malattia extramidollare alla recidiva, n (%)		
No	44 (81,5)	40 (74,1)
Sì	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfologia, n (%)		
Blasti < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasti ≥ 5% e < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasti ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Non valutabile	0 (0,0)	1 (1,9)
Valore di MRD mediante PCR, n (%)		
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	13 (24,1)
$< 10^{-4}$	20 (37,0)	22 (40,7)
Tempo trascorso dalla prima diagnosi alla recidiva (mesi), n (%)		
< 18 mesi	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mesi e ≤ 30 mesi	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mesi	3 (5,6)	4 (7,4)

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da eventi (EFS). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della EFS nei pazienti trattati con BLINCYTO rispetto al trattamento con chemioterapia di consolidamento SOC. Nei pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia di consolidamento SOC, la stima di Kaplan-Meier a 36 mesi di EFS, con un hazard ratio (IC al 95%) di 0,36 (0,19 - 0,66) è stata del 26,9% (IC al 95%: 13,2% - 42,8%) rispetto al 55,7% (IC al 95%: 37,8% - 70,4%) nei pazienti che hanno ricevuto BLINCYTO. Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (ad esempio secondo età, carico tumorale/stato MRD, tempo dalla prima diagnosi alla recidiva) sono stati generalmente coerenti con i risultati nella popolazione globale. Vedere la figura 3 e la tabella 11 per i risultati di efficacia ottenuti nello studio 20120215.

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi



Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 11. Risultati di efficacia in pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	**Chemioterapia SOC** (N = 54)
Sopravvivenza libera da eventi[a]		
Eventi (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, mesi [IC al 95%]	NE[b] [12,0, NE[b]]	7,4 [4,5 - 12,7]
Hazard ratio [IC al 95%][c]	0,36 [0,19 - 0,66]	
Valore di p[d]	< 0,001	
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Stima a 36 mesi (%) [IC al 95%]	81,1 [65,5 - 90,2]	55,8 [36,9 - 71,0]
Hazard ratio [IC al 95%][c,d]	0,43 [0,18 - 1,01]	
Valore di p[e,f]	0,047	
Risposta MRD[g]		
Numero di risposte MRD, n1/n2[h] (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[IC al 95%]	[77,8 - 96,6]	[39,2 - 68,6]
Valore p[f,i]	< 0,001	

Nota: risultati di efficacia provenienti dall'analisi primaria (cut-off dei dati al 17 luglio 2019).
[a] Il tempo di EFS è stato calcolato dal momento della randomizzazione fino alla data di recidiva o carico tumorale ≥ 5% e < 25% di blasti dopo aver ottenuto una remissione completa (CR), mancato raggiungimento di CR al termine del trattamento, neoplasia maligna secondaria, o morte dovuta a qualsia causa, a seconda di quale si verifica prima.
[b] NE = non valutabile.
[c] Basato sul modello di Cox stratificato.
[d] L'hazard ratio per la OS aggiornato (cut-off dei dati al 14 settembre 2020) era di 0,33 (IC al 95%: 0,15 - 0,72).
[e] Il valore di p è stato derivato utilizzando un test stratificato log-rank.
[f] Endpoint non testato formalmente. Il valore di p non è stato corretto per la molteplicità.
[g] La risposta MRD (malattia minima residua) é stata definita come MRD mediante PCR $< 1 \times 10^{-4}$.
[h] n1: numero di pazienti che hanno ottenuto una risposta MRD dopo aver presentato una MRD al basale $\geq 10^{-4}$ o $< 10^{-4}$; n2: numero di pazienti valutati.
[i] Il valore di p è stato derivato utilizzando il test Cochran Mantel Haenszel.

La sicurezza e l'efficacia di BLINCYTO sono state inoltre valutate in uno studio in aperto, multicentrico, a braccio singolo su 93 pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B refrattaria o recidivante (seconda o successiva recidiva midollare, qualsiasi recidiva midollare dopo HSCT allogenico o refrattaria ad altri trattamenti e inoltre con blasti nel midollo osseo > 25%) (MT103-205). Si è trattato di uno studio in due parti, una parte di ricerca della dose per determinare il regime di dosaggio appropriato, seguita da una parte di valutazione dell'efficacia a braccio singolo che utilizza tale regime.

BLINCYTO è stato somministrato come infusione endovenosa continua. Nella parte di ricerca della dose dello studio sono state valutate dosi fino a un massimo di 30 mcg/m^2/die. La dose raccomandata per le parti di espansione di farmacocinetica (PK) e di valutazione dell'efficacia dello studio è stata definita come pari a 5 mcg/m^2/die nei giorni 1-7 e 15 mcg/m^2/die nei giorni 8-28 per il ciclo 1 e 15 mcg/m^2/die nei giorni 1-28 dei cicli successivi. La correzione della dose è stata possibile in caso di reazioni avverse. I pazienti che hanno risposto a BLINCYTO, ma successivamente hanno sviluppato una recidiva, hanno avuto la possibilità di essere trattati nuovamente con BLINCYTO.

La popolazione trattata (nelle parti di ricerca della dose, di espansione PK e di valutazione dell'efficacia) includeva 70 pazienti che hanno ricevuto almeno 1 infusione di BLINCYTO alla dose raccomandata: il numero medio di cicli di trattamento era 1,5. Tra i pazienti trattati l'età mediana era 8 anni (intervallo: 7 mesi-17 anni), 40 su 70 (57,1%) sono stati sottoposti a HSCT allogenico prima di ricevere BLINCYTO e 39 su 70 (55,7%) hanno manifestato patologia refrattaria. La maggior parte dei pazienti presentava un carico tumorale elevato (blasti leucemici nel midollo osseo ≥ 50%) al basale con una mediana di blasti nel midollo osseo del 75,5%.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei primi 2 cicli di trattamento 20 pazienti su 70 (28,6%) hanno raggiunto CR/CRh* e per 17 su 20 (85%) ciò si è verificato nel ciclo 1 di trattamento. Quattro pazienti hanno raggiunto un midollo osseo M1, ma non hanno soddisfatto i criteri di recupero della conta del sangue periferico per CR o CRh*. Undici pazienti su 20 (55%) che hanno raggiunto CR/CRh* avevano ricevuto un HSCT allogenico. La CR/CRh* per pazienti di età < 2 anni era il 40,0% (4/10), per pazienti di età compresa tra 2 e 6 anni era il 30,0% (6/20) e per quelli di età compresa tra 7 e 17 anni era il 25,0% (10/40). Tre pazienti di età < 1 anno con malattia refrattaria al precedente trattamento e senza HSCT allogenico precedente hanno ricevuto un ciclo di BLINCYTO a una dose di 5-15 mcg/m^2/die. Nessuno dei 3 soggetti di età < 1 anno ha raggiunto una CR/CRh*, 1 paziente ha presentato progressione della malattia (OS 2,3 mesi) e 2 sono stati non-responder (OS 1,1 mesi e 8,7 mesi, rispettivamente). Il tipo di reazioni avverse osservato nei neonati è stato simile a quello osservato nella popolazione pediatrica generale. Vedere la Tabella 12 per i risultati di efficacia.

Tabella 12. Risultati di efficacia in pazienti di età < 18 anni con LLA da precursori delle cellule B refrattaria o recidivante (MT103-205)

	N = 70
CR[a]/CRh*[b], n (%) [IC al 95%]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [IC al 95%]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh*, n (%) [IC al 95%]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Risposta MRD completa per CR/CRh*[c], n1/n2[d] (%) [IC al 95%]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2[d] (%) [IC al 95%]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh*, n1/n2[d] (%) [IC al 95%]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Sopravvivenza mediana libera da recidiva (RFS)[e] per CR/CRh* [IC al 95%]	6,8 mesi [2,2 – 12,0 mesi]
Sopravvivenza globale mediana [IC al 95%]	7,5 mesi [4,0 – 11,8 mesi]
Mortalità a 100 giorni dopo HSCT allogenico[f]	
n/N (%), [IC al 95%]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

[a] CR è stata definita come midollo M1 (blasti nel midollo osseo ≤ 5%), nessuna evidenza di blasti circolanti o patologia extramidollare e recupero completo delle conte del sangue periferico (piastrine > 100 000/microlitro e conte assolute dei neutrofili [ANC] > 1 000/microlitro) e nessuna recidiva entro 28 giorni.
[b] CRh*è stata definita come midollo M1 (blasti nel midollo osseo ≤ 5%), nessuna evidenza di blasti circolanti o patologia extramidollare e recupero parziale delle conte del sangue periferico (piastrine > 50 000/microlitro e ANC > 500/microlitro) e nessuna recidiva entro 28 giorni.
[c] Risposta MRD completa. Nessun segno rilevabile di cellule leucemiche mediante PCR o citometria a flusso.
[d] n1: numero di pazienti che hanno raggiunto la risposta MRD e il rispettivo stato di remissione; n2: numero di pazienti che hanno raggiunto il rispettivo stato di remissione. Un CR/CRh*responder con dati relativi alla risposta MRD mancanti è stato considerato un MRD-non responder.
[e] La recidiva è stata definita come recidiva ematologica (blasti nel midollo osseo > 25% dopo CR) o una recidiva extramidollare.
[f] Sono inclusi solo i pazienti sottoposti a HSCT in remissione con CR/CRh* (senza agenti antileucemici utilizzati prima del trapianto HSCT).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di blinatumomab appare lineare nell'ambito di un range di dose da 5 a 90 mcg/m^2/die (equivalente a circa 9-162 mcg/die) in pazienti adulti. A seguito di infusione endovenosa continua, la concentrazione sierica allo stato stazionario (Css) è stata raggiunta nell'arco di un giorno e si è mantenuta stabile nel tempo. L'incremento dei valori medi di Css è stato approssimativamente proporzionale alla dose nel range esaminato. Alle dosi cliniche di 9 mcg/die e 28 mcg/die per il trattamento della LLA recidivante o refrattaria, la Css media (DS) è stata rispettivamente di 228 (356) pg/mL e 616 (537) pg/mL. La farmacocinetica di blinatumomab in pazienti con LLA da precursori delle cellule B con MRD positiva era simile a quella dei pazienti con LLA recidivante o refrattaria.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio (DS) stimato sulla base della fase terminale (Vz) è stato di 4,35 (2,45) L con l'infusione endovenosa continua di blinatumomab.

Biotrasformazione

La via metabolica di blinatumomab non è stata caratterizzata. Analogamente ad altri agenti terapeutici a base proteica, ci si attende che blinatumomab venga degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche.

Eliminazione

La clearance sistemica media stimata (DS) con l'infusione endovenosa continua in pazienti trattati con blinatumomab nell'ambito di studi clinici è stata di 3,11 (2,98) L/h. L'emivita media (DS) è stata di 2,10 (1,41) ore. Quantità trascurabili di blinatumomab sono state escrete nelle urine alle dosi cliniche testate.

Superficie corporea, sesso ed età

Per valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche sulla farmacocinetica di blinatumomab è stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione. I risultati suggeriscono che l'età (7 mesi-80 anni) e il sesso non influenzano la farmacocinetica di blinatumomab. La superficie corporea (da 0,37 a 2,70 m^2) influenza la farmacocinetica di blinatumomab. Tuttavia, l'influenza è trascurabile nei pazienti adulti e la dose in base alla superficie corporea è raccomandata nella popolazione pediatrica.

Danno renale

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su blinatumomab in pazienti con danno renale.

Le analisi di farmacocinetica hanno evidenziato una differenza di circa 2 volte tra i valori di clearance medi di blinatumomab nei pazienti con disfunzione renale moderata e quelli dei pazienti con una normale funzionalità renale. Per quanto sia stata rilevata un'alta variabilità inter-pazienti (CV% fino al 96,8%), e i valori di clearance nei pazienti con funzionalità renale compromessa rientrassero essenzialmente nel range osservato nei pazienti con una normale funzionalità renale, non si prevede che la funzionalità renale abbia un impatto clinicamente significativo sugli effetti clinici.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su blinatumomab in pazienti con compromissione epatica. Per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla clearance di blinatumomab sono stati utilizzati i livelli basali di ALT e AST. L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha suggerito l'assenza di un'associazione tra i livelli di ALT o di AST e la clearance di blinatumomab.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di blinatumomab appare lineare nell'ambito di un range di dose da 5 a 30 mcg/m^2/die nei pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria. Alle dosi raccomandate di 5 e 15 mcg/m^2/die, i valori della concentrazione media (DS) allo steady state (Css) erano 162 (179) e 533 (392) pg/mL, rispettivamente. Il volume di distribuzione medio (DS) stimato (Vz), la clearance (CL) e l'emivita terminale ($t_{1/2,z}$) erano 3,91 (3,36) L/m^2, 1,88 (1,90) L/hr/m^2 e 2,19 (1,53) ore, rispettivamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La caratterizzazione della farmacocinetica di blinatumomab in pazienti con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio ha fornito una C_{ss} a 15 mcg/m^2/die e una CL medie (SD) stimate rispettivamente di 921 (1.010) pg/mL e 0,988 (0,450) L/hr/m^2; i valori osservati non sono ritenuti clinicamente differenti da quelli osservati nei pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria. Non è stato possibile stimare il volume di distribuzione e l'emivita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti con blinatumomab e il surrogato murino hanno rivelato gli effetti farmacologici attesi (incluso il rilascio di citochine, la riduzione delle conte leucocitarie, la deplezione delle cellule B, la riduzione delle cellule T e una ridotta cellularità nei tessuti linfoidi), modifiche che sono andate incontro a reversione dopo l'interruzione del trattamento.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva con blinatumomab. In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale condotto sul topo, il surrogato murino ha attraversato la placenta in misura limitata (rapporto di concentrazione sierica fetale-materna < 1%) e non ha indotto tossicità embrio-fetale o teratogenicità. Negli esemplari gravidi di topo sono state osservate le attese deplezioni delle cellule B e T ma non sono stati valutati effetti ematologici nei feti. Non sono stati condotti studi per determinare gli effetti correlati al trattamento sulla fertilità. Negli studi di tossicità con il surrogato murino non sono stati evidenziati effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido citrico monoidrato (E330)
Trealosio diidrato
Lisina cloridrato
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Soluzione (stabilizzante)

Acido citrico monoidrato (E330)
Lisina cloridrato
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

5 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C – 8°C o per 4 ore a una temperatura pari o inferiore a 27°C.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente. Se non diluita immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzione diluita (sacca per infusione preparata)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 10 giorni a 2°C – 8°C o per 96 ore a una temperatura pari o inferiore a 27°C.

Da un punto di vista microbiologico, le sacche per infusione preparate devono essere utilizzate immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura di 2°C – 8°C, a meno che la diluizione sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione di BLINCYTO contiene 1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione e 1 flaconcino di soluzione (stabilizzante):

- 38,5 microgrammi di blinatumomab in polvere in 1 flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma elastomerica), sigillo (alluminio) e cappuccio a strappo e
- 10 mL di soluzione in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma elastomerica), sigillo (alluminio) e cappuccio a strappo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione asettica

Si deve adottare una tecnica asettica durante la preparazione dell'infusione. La preparazione di BLINCYTO deve essere:

- eseguita in condizioni asettiche da personale qualificato nel rispetto delle norme di buona pratica, in particolare per quanto riguarda la preparazione asettica dei prodotti da somministrare per via parenterale.
- eseguita sotto una cappa a flusso laminare o in una cabina di sicurezza biologica adottando le consuete precauzioni per una manipolazione sicura delle sostanze per uso endovenoso.

È molto importante seguire scrupolosamente le istruzioni relative alla preparazione e alla somministrazione riportate in questo paragrafo per ridurre al minimo gli errori terapeutici (incluso sottodosaggio e sovradosaggio).

Altre istruzioni

- BLINCYTO è compatibile con sacche per infusione/contenitori per pompa in poliolefina, PVC non contenente dietilesilftalato (non-DEHP) o etil-vinil-acetato (EVA).
- Al termine dell'infusione il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Preparazione della soluzione per infusione

Sono inoltre necessari i seguenti materiali, **non** inclusi nella confezione

- Siringhe sterili monouso usa e getta
- Ago (aghi) di calibro 21-23 G (consigliati)
- Acqua per preparazioni iniettabili
- Sacca per infusione con 250 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile;
  - Per ridurre al minimo il numero di trasferimenti asettici, usare una sacca per infusione preriempita da 250 mL. **Il calcolo della dose di BLINCYTO si basa in genere su un volume di sovrariempimento usuale di 265-275 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.**
  - Usare esclusivamente sacche per infusione/contenitori per pompa in poliolefina, PVC non contenente dietilesilftalato (non-DEHP), o etil-vinil-acetato (EVA).
- Catetere endovenoso in poliolefina, in PVC non-DEHP o in EVA con filtro in linea da 0,2 µm sterile, non pirogeno e a basso legame proteico.
  - Assicurarsi che il catetere sia compatibile con la pompa per infusione.

Ricostituire BLINCYTO con acqua per preparazioni iniettabili. Non ricostituire i flaconcini di BLINCYTO utilizzando la soluzione (stabilizzante).

Per riempire il catetere endovenoso, utilizzare esclusivamente la soluzione della sacca contenente la soluzione per infusione FINALE preparata di BLINCYTO. Non riempire con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Ricostituzione di BLINCYTO

1. Determinare il numero di flaconcini di BLINCYTO necessari per una dose e la durata dell'infusione.
2. Usando una siringa, ricostituire ogni flaconcino di BLINCYTO polvere per concentrato usando 3 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Orientare il flusso dell'acqua lungo le pareti del flaconcino di BLINCYTO e non direttamente sulla polvere liofilizzata.
   - **Non ricostituire BLINCYTO polvere per concentrato utilizzando la soluzione (stabilizzante).**
   - Aggiungendo acqua per preparazioni iniettabili alla polvere per concentrato si ottiene un volume totale di 3,08 mL per una concentrazione finale di BLINCYTO di 12,5 mcg/mL.
3. Mescolare delicatamente il contenuto in senso rotatorio per evitare l'eccessiva formazione di schiuma.
   - **Non agitare**.
4. Esaminare visivamente la soluzione ricostituita per verificare l'assenza di particelle o di cambiamento del colore durante la ricostituzione e prima dell'infusione. La soluzione ottenuta deve essere limpida o leggermente opalescente, incolore o leggermente giallastra.
   - **Non utilizzare se la soluzione è torbida o presenta precipitato.**

Preparazione della sacca per infusione di BLINCYTO

Verificare la dose prescritta e la durata dell'infusione per ogni sacca per infusione di BLINCYTO. Per minimizzare i possibili errori, **utilizzare i volumi specifici indicati nelle Tabelle 13 e 14 per preparare la sacca per infusione di BLINCYTO**.

- Tabella 13 per i pazienti di peso pari o superiore a 45 kg
- Tabella 14 per i pazienti di peso inferiore a 45 kg

1. Usare una sacca per infusione preriempita con 250 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile che normalmente contiene un volume totale di 265-275 mL.
2. Per rivestire la sacca per infusione, trasferire con tecnica asettica 5,5 mL di soluzione (stabilizzante) nella sacca per infusione, utilizzando una siringa. Mescolare il contenuto della sacca delicatamente per evitare la formazione di schiuma. Eliminare la restante soluzione (stabilizzante).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3. Usando una siringa, trasferire con tecnica asettica il volume richiesto della soluzione ricostituita di BLINCYTO nella sacca per infusione contenente sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile e la soluzione (stabilizzante). Mescolare il contenuto della sacca delicatamente per evitare la formazione di schiuma.
   - Per il volume specifico di BLINCYTO ricostituito, fare riferimento alla tabella 13 per i pazienti di peso pari o superiore a 45 kg.
   - Per il volume specifico di BLINCYTO ricostituito, fare riferimento alla tabella 14 per i pazienti di peso inferiore a 45 kg (dose basata sulla BSA).
   - Eliminare il flaconcino contenente la soluzione ricostituita di BLINCYTO non utilizzata.
4. In condizioni asettiche, collegare il catetere endovenoso alla sacca per infusione con filtro in linea sterile da 0,2 micron. Assicurarsi che il catetere endovenoso sia compatibile con la pompa per infusione.
5. Espellere l'aria presente nella sacca per infusione. Ciò è particolarmente importante quando si utilizza una pompa per infusione ambulatoriale.
6. **Procedere al riempimento della linea di infusione endovenosa unicamente con la soluzione presente nella sacca contenente la soluzione per infusione FINALE preparata di BLINCYTO.**
7. Conservare refrigerato a 2°C – 8°C se non utilizzato immediatamente.

Tabella 13. Per pazienti con peso pari o superiore a 45 kg: volume di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, soluzione (stabilizzante) e BLINCYTO ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 14. Per pazienti con peso inferiore a 45 kg: volumi di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, soluzione (stabilizzante) e BLINCYTO ricostituito da aggiungere alla sacca per infusione

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)	250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)
Soluzione (stabilizzante) (volume fisso per durate dell'infusione di 24, 48, 72 e 96 ore)	5,5 mL

Durata dell'infusione	**Dose**	**Velocità di infusione**	**BSA (m^2)**	**BLINCYTO ricostituito**	
				Volume	**Flaconcini**
24 ore	5 mcg/m^2/die	10 mL/ora	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
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
24 ore	15 mcg/m^2/die	10 mL/ora	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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)	250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)
Soluzione (stabilizzante) (volume fisso per durate dell'infusione di 24, 48, 72 e 96 ore)	5,5 mL

Durata dell'infusione	**Dose**	**Velocità di infusione**	**BSA (m^2)**	**BLINCYTO ricostituito**	
				Volume	**Flaconcini**
48 ore	5 mcg/m^2/die	5 mL/ora	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
48 ore	15 mcg/m^2/die	5 mL/ora	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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)	250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)
Soluzione (stabilizzante) (volume fisso per durate dell'infusione di 24, 48, 72 e 96 ore)	5,5 mL

Durata dell'infusione	**Dose**	**Velocità di infusione**	**BSA (m^2)**	**BLINCYTO ricostituito**	
				Volume	**Flaconcini**
72 ore	5 mcg/m^2/die	3,3 mL/ora	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
72 ore	15 mcg/m^2/die	3,3 mL/ora	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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile (volume iniziale)	250 mL (volume normale di sovrariempimento da 265 a 275 mL)
Soluzione (stabilizzante) (volume fisso per durate dell'infusione di 24, 48, 72 e 96 ore)	5,5 mL

Durata dell'infusione	**Dose**	**Velocità di infusione**	**BSA (m^2)**	**BLINCYTO ricostituito**	
				Volume	**Flaconcini**
96 ore	5 mcg/m^2/die	2,5 mL/ora	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 ore	15 mcg/m^2/die	2,5 mL/ora	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			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

BSA = superficie corporea (Body Surface Area)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1047/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 19 aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Regno Unito

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
USA

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio di BLINCYTO in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Competente Nazionale il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione ed ogni altro aspetto del programma.

Il programma educazionale intende informare sugli importanti rischi associati a BLINCYTO, cioè errori terapeutici ed eventi neurologici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro dove BLINCYTO è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e ai pazienti/assistenti domiciliari che ci si aspetta prescrivano, dispensino ed usino BLINCYTO ricevano il seguente materiale educazionale:

- Materiale educazionale per i medici
- Materiale educazionale per i farmacisti
- Materiale educazionale per gli infermieri
- Materiale educazionale per i pazienti/assistenti domiciliari
- Scheda paziente

Il materiale educazionale per i medici deve contenere:

1. Un collegamento al **Riassunto delle caratteristiche del prodotto** (RCP)
2. La **guida per i medici** deve contenere i seguenti elementi chiave:
    - Nota sull'importanza di riportare le reazioni avverse (ADRs)
    - Informazioni chiave relative al trattamento con BLINCYTO, somministrazione e posologia, durata del ricovero, interruzione e/o sospensione permanente del trattamento
    - Richiesta di fornire materiale educazionale a farmacisti, infermieri e pazienti/assistenti domiciliari
    - Richiesta di consigliare il paziente e fornire materiale educazionale a pazienti/assistenti domiciliari

<u>Errori terapeutici</u>

- Informazioni chiave sugli errori terapeutici osservati con BLINCYTO

<u>Eventi neurologici</u>

- Informazioni chiave sugli eventi neurologici osservati con BLINCYTO e sulla gestione della neurotossicità
- Raccomandazione di monitorare i pazienti per segni e sintomi di neurotossicità

<u>Consigli ai pazienti</u>

- Messaggio chiave da trasmettere nei consigli ai pazienti, cioè raccomandazione per i pazienti:
    - Di non guidare durante il trattamento con BLINCYTO
    - Su come ridurre il rischio di errori terapeutici durante l'uso della pompa di infusione

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Di contattare il medico curante/infermiere nel caso si manifestassero sintomi neurologici o si verificassero problemi con la pompa di infusione

Il materiale educazionale per i farmacisti deve contenere:

1. Un collegamento al **Riassunto delle caratteristiche del prodotto** (RCP)
2. La **guida per i farmacisti** che contiene i seguenti elementi chiave:
   - Nota sull'importanza di riportare le reazioni avverse (ADRs)
   - Informazioni chiave sugli errori terapeutici osservati con BLINCYTO e sulla posologia di BLINCYTO
   - Informazioni chiave sulle procedure di ricostituzione e preparazione della soluzione per infusione di BLINCYTO per la somministrazione endovenosa in condizioni asettiche, usando tecniche di preparazione asettica

Il materiale educazionale per gli infermieri deve contenere:

1. Un collegamento al **Riassunto delle caratteristiche del prodotto** (RCP)
2. La **guida per gli infermieri** che include i seguenti elementi chiave:
   - Nota sull'importanza di riportare le reazioni avverse (ADRs)
   - Descrizione delle modalità di somministrazione specifiche per BLINCYTO
   - Informazioni chiave sugli eventi neurologici, sulla gestione e sul monitoraggio dei primi segni e sintomi di eventi neurologici nel paziente
   - Informazioni chiave sugli errori terapeutici osservati con BLINCYTO
   - Messaggio chiave da trasmettere nei consigli ai pazienti, cioè raccomandazione per i pazienti:
     - Di non guidare durante il trattamento con BLINCYTO
     - Su come ridurre il rischio di errori terapeutici durante l'uso della pompa di infusione
     - Di contattare il medico curante/infermiere nel caso si manifestassero sintomi neurologici o si verificassero problemi con la pompa di infusione

Il materiale educazionale per i pazienti (incluse le persone che si prendono cura di loro) deve contenere:

1. La **guida per pazienti** che include i seguenti elementi chiave:
   - Nota sull'importanza di riportare le reazioni avverse (ADRs)
   - Descrizione delle modalità di somministrazione di BLINCYTO e come ridurre il rischio di errori terapeutici durante l'uso della pompa di infusione
   - Descrizione dei principali segni e/o sintomi di eventi neurologici e indicazione dell'importanza di avvertire immediatamente il medico curante o l'infermiere se i sintomi si manifestano
   - Raccomandazione per i pazienti di non guidare durante il trattamento con BLINCYTO
2. Un collegamento al **foglio illustrativo**

La **scheda paziente** deve contenere:

- Un messaggio di allerta che il paziente è in trattamento con BLINCYTO, incluse le condizioni di emergenza, per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente in qualunque momento
- I contatti del medico prescrittore di BLINCYTO
- La data di inizio del trattamento con BLINCYTO
- Informazioni su quando contattare il medico o l'infermiere
- Nota sull'importanza di riportare le reazioni avverse (ADRs)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Termine**
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Studio 20150136: uno studio osservazionale sulla sicurezza ed efficacia di blinatumomab, sul suo utilizzo e sulla pratica clinica di trattamento*.	Q4 2022

*Il protocollo dello studio deve essere sviluppato e presentato per la revisione del PRAC entro 2 mesi dalla Decisione della Commissione Europea.

Descrizione	**Termine**
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS). Studio 20180130: uno studio osservazionale per caratterizzare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di BLINCYTO includendo aspetti dello sviluppo, HSCT e tumori secondari in pazienti pediatrici con LLA da precursori delle cellule B che sono stati trattati con blinatumomab o chemioterapia, seguito da trapianto*.	Q3 2038

*Il protocollo dello studio deve essere sviluppato e presentato per la revisione del PRAC entro 3 mesi dalla Decisione della Commissione Europea.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).