

BLINCYTO® (blinatumomabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Pó Liofilizado para Solução injetável
38,5 mcg



BLINCYTO®
blinatumomabe

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola e 1 frasco-ampola de 10 mL de Solução Estabilizante IV.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

	12,5 mcg/mL*
blinatumomabe.....	38,5 mcg**
Excipientes: mono-hidrato de ácido cítrico, di-hidrato de trealose, cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio.....	q.s.

*Após a reconstituição com 3 mL de Água Estéril para Injetáveis sem conservantes, o volume total resultante de solução reconstituída é de 3,1 mL e cada mL contém 12,5 mcg de blinatumomabe.

** A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

Cada frasco de Solução Estabilizante IV contém:

	10 mL
Excipientes: mono-hidrato de ácido cítrico, cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injetáveis.....	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BLINCYTO é indicado para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária.

BLINCYTO é indicado para o tratamento de adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.

BLINCYTO é indicado para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células precursoras B com CD-19 positivo e cromossomo Filadélfia negativo, na fase de consolidação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leucemia Linfoblástica Aguda em Pacientes Adultos

No **Estudo 1 (00103311)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO em comparação com o tratamento padrão (do inglês, standard of care - SOC) foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto, multicêntrico. Os pacientes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade com LLA de linhagem B recidivada ou refratária (tinham $> 5\%$ de blastos na medula óssea e alguma recidiva em qualquer momento após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo), primeira recidiva não tratada com a duração da primeira remissão < 12 meses ou refratária após a última terapia).

Os pacientes foram randomizados em uma razão 2:1 para receber BLINCYTO ou 1 de 4 regimes de quimioterapia padrão pré-especificada (SOC), selecionada pelo investigador. A randomização foi estratificada por idade (< 35 anos *versus* ≥ 35 anos de idade), terapia de resgate anterior (sim *versus* não) e TCTH-alo anterior (sim *versus* não), conforme avaliado no momento do consentimento. Os dados demográficos e características basais foram bem equilibrados entre os dois braços (vide Tabela 1).

Tabela 1. Dados Demográficos e Características Basais no Estudo 1

Característica	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC^a (N = 134)
Idade		
Mediana, anos (mín., máx.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Média, anos (DP)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
< 35 anos, n (%)	123 (45,4)	60 (44,8)
≥ 35 anos, n (%)	148 (54,6)	74 (55,2)
≥ 65 anos, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
≥ 75 anos, n (%)	10 (3,7)	2 (1,5)

Característica	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC ^a (N = 134)
Homens, n (%)	162 (59,8)	77 (57,5)
Raça, n (%)		
Índios Americanos ou Nativos do Alasca	4 (1,5)	1 (0,7)
Asiáticos	19 (7,0)	9 (6,7)
Negros (ou Afro-Americanos)	5 (1,8)	3 (2,2)
Múltiplos	2 (0,7)	0
Nativos do Havaí ou Outra Ilha do Pacífico	1 (0,4)	1 (0,7)
Outros	12 (4,4)	8 (6,0)
Branços	228 (84,1)	112 (83,6)
Terapia de resgate anterior	164 (60,5)	80 (59,7)
TCTH-alo anterior ^b	94 (34,7)	46 (34,3)
Status no Grupo Cooperativo do Leste - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Desconhecido	0	1 (0,7)
Refratários após tratamento de resgate - n (%)		
Sim	87 (32,1)	34 (25,4)
Não	182 (67,2)	99 (73,9)
Desconhecido	2 (0,7)	1 (0,7)
Máximo de blastos na medula óssea central/local - n (%)		
≤ 5%	0	0
> 5 a < 10%	9 (3,3)	7 (5,2)
10 a < 50%	60 (22,1)	23 (17,2)
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)
Desconhecido	1 (0,4)	0

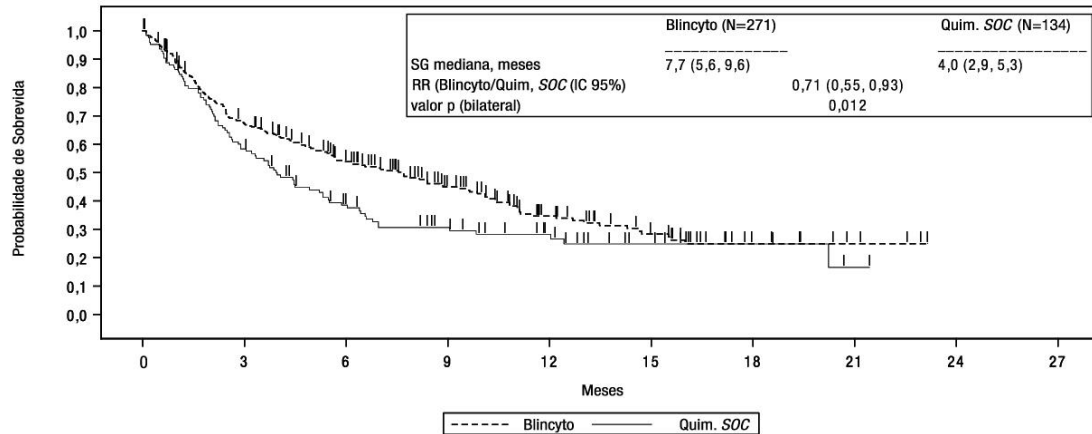
^a SOC = standard of care

^b TCTH-alo = transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia para a semana 1, em seguida 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos subsequentes iniciando no dia 1 de cada ciclo. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. Dos 267 pacientes que receberam BLINCYTO, o número mediano de ciclos de tratamento foi 2 (variação: 0 a 9 ciclos); dos 109 pacientes que receberam quimioterapia padrão (SOC), o número mediano de ciclos de tratamento foi 1 (variação: 1 a 4 ciclos).

O desfecho primário foi sobrevida global (SG). O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes tratados com BLINCYTO em comparação com a quimioterapia padrão (SOC). Em pacientes com 0 terapias de resgate anteriores, a razão de risco para SG foi 0,60 (0,39, 0,91), em pacientes com 1 terapia de resgate anterior, a razão de risco para SG foi 0,59 (0,38, 0,91), e em pacientes com mais de 2 terapias de resgate anteriores, a razão de risco para SG foi 1,13 (0,64, 1,99). O benefício de SG foi independente de transplante; resultados consistentes foram observados após recenseamento no momento do TCTH. Vide Figura 1 e Tabela 2 para os resultados de eficácia do Estudo 1.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global



Número de Pacientes em Risco

Blincyto	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Quim. SOC	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Um paciente recenseado é indicado por uma Barra Vertical I.

GR40419PT v2

Tabela 2. Resultados de Eficácia em Pacientes ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B Recidivada ou Refratária com Cromossomo Philadelphia Negativo (Estudo 1)

Recrutada ou Recrutaria com Cromossomo Filadélfia Negativo (Estudo 1)		
	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC (N = 134)
Sobrevida global		
Mediana, meses [IC 95%]	7,7 (5,6, 9,6)	4,0 (2,9 a 5,3)
Relação de Risco [IC 95%] ^a	0,71 (0,55, 0,93)	
valor p ^b	0,012	
Remissão Completa (RC)		
RC ^c /RCh* ^d /RCi ^e , n (%) [IC 95%]	119 (43,9) (37,9, 50,0)	33 (24,6) (17,6, 32,8)
Diferença no tratamento [IC 95%]	19,3 (9,9, 28,7)	
valor p ^b	< 0,001	
RC, n (%) [IC 95%]	91 (33,6) (28,0, 39,5)	21 (15,7) (10,0, 23,0)
Diferença no tratamento [IC 95%]	17,9 (9,6, 26,2)	
valor p ^f	< 0,001	
Duração da RC/RCh*/RCi ^g		
Mediana, meses [IC 95%]	7,3 (5,8, 9,9)	4,6 (1,8, 19)
Sobrevida livre de Eventos ^h		
Estimativa em 6 meses% [IC 95%]	30,7 (25, 36,5)	12,5 (7,2, 19,2)
Razão de Risco [IC 95%]	0,55 (0,43, 0,71)	
Resposta DRM ^j para RC/RCh*/RCi		
n1/n2 (%) ^j [IC 95%]	74/97 (76,3) (66,6, 84,3)	16/33 (48,5) (30,8, 66,5)

- a. Com base no modelo de Cox estratificado.
- b. O valor p foi derivado a partir do teste de log-rank estratificado.
- c. A RC foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ e contagem absoluta de neutrófilos $[\text{CAN}] > 1.000/\text{microlitros}$).
- d. A RCh* (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 50.000/\text{microlitros}$ e $\text{CAN} > 500/\text{microlitros}$).
- e. RCi (remissão completa com recuperação hematológica incompleta) foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação incompleta das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ ou $\text{CAN} > 1.000/\text{microlitros}$).
- f. O valor p foi derivado por meio de teste de Cochran-Mantel-Haenszel.
- g. A duração da RC/RCh*/RCi foi definida como o tempo desde a primeira resposta à recidiva ou morte, o que ocorrer primeiro. A recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea $> 5\%$ após RC) ou uma recidiva extramedular.
- h. O tempo de SLE foi calculado a partir da randomização até a data de avaliação da doença indicando uma recidiva após alcançar uma RC/RCh*/RCi ou morte, o que ocorrer primeiro. Os pacientes que não alcançaram uma RC/RCh*/RCi dentro de 12 semanas do início do tratamento são considerados falhas de tratamento e recebem uma duração da SLE de 1 dia.
- i. Resposta DRM (doença residual mínima) foi definida como DRM por PCR ou citometria de fluxo $< 1 \times 10^{-4}$.
- j. n1: número de pacientes que alcançaram resposta DRM e RC/RCh*/RCi; n2: número de pacientes que alcançaram RC/RCh*/RCi.

No **Estudo 2 (MT103-211)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo em regime aberto, multicêntrico, de braço único. Os pacientes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade com LLA de linhagem B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo (recidivada com a duração da primeira remissão ≤ 12 meses no primeiro resgate ou recidivada ou refratária após a primeira terapia de resgate ou recidivada dentro de 12 meses do TCTH alogênico, e tinham $\geq 10\%$ de blastos na medula óssea).

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia para a semana 1, em seguida 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos subsequentes iniciando no dia 1 de cada ciclo. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. A população tratada incluiu 189 pacientes que receberam pelo menos uma infusão de BLINCYTO; o número mediano de ciclos de tratamento foi dois (variação: 1 a 5). Os pacientes que responderam a BLINCYTO, mas recidivaram posteriormente tiveram a opção de ser tratados novamente com BLINCYTO. Entre os pacientes tratados, a idade mediana era de 39 anos (variação: 18 a 79 anos), 64 dos 189 (33,9%) haviam sido submetidos a um TCTH antes de receber BLINCYTO e 32 dos 189 (16,9%) haviam recebido mais de 2 terapias de resgate anteriores.

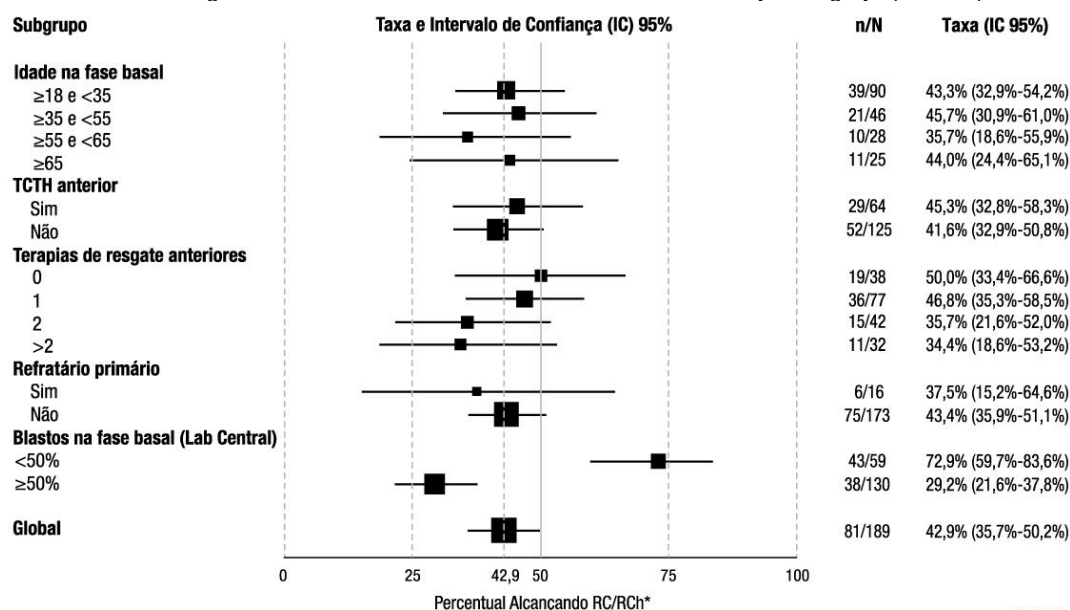
O desfecho primário foi a taxa de RC/RCh* dentro de dois ciclos de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e um dos 189 (42,9%) pacientes alcançaram RC/RCh* dentro dos primeiros dois ciclos de tratamento com a maioria das respostas (64 de 81) ocorrendo dentro do ciclo 1 de tratamento. Vide Tabela 3 e Figura 2 para os resultados de eficácia do Estudo 2. Quatro pacientes alcançaram RC durante os ciclos subsequentes, resultando em uma taxa de RC cumulativa de 35,4% (67 de 189; IC 95%: 28,6% a 42,7%). Trinta e dois dos 189 (16,9%) pacientes foram submetidos a um TCTH alogênico em RC/RCh* induzida com BLINCYTO.

Tabela 3. Resultados de Eficácia em Pacientes ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Linhagem B Recidivada ou Refratária com Cromossomo Philadelphia Negativo (Estudo 2)

	N = 189
Remissão completa (RC) ^a /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh*) ^b , n (%) [IC 95%]	81 (42,9%) [35,7% a 50,2%]
RC, n (%) [IC 95%]	63 (33,3%) [26,7% a 40,5%]
RCh*, n (%) [IC 95%]	18 (9,5%) [5,7% a 14,6%]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto ^c , n (%) [IC 95%]	17 (9%) [5,3% a 14,0%]
Remissão parcial ^d , n (%) [IC 95%]	5 (2,6%) [0,9% a 6,1%]
Sobrevida livre de recidiva ^e (SLR) mediana para RC/RCh* [IC 95%]	5,9 meses [4,8 a 8,3 meses]
Sobrevida global mediana [IC 95%]	6,1 meses [4,2 a 7,5 meses]

- a. A RC foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ e contagem absoluta de neutrófilos $[\text{CAN}] > 1.000/\text{microlitros}$).
- b. A RCh* foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 50.000/\text{microlitros}$ e $\text{CAN} > 500/\text{microlitros}$).
- c. Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, recuperação insuficiente das contagens periféricas: plaquetas $\leq 50.000/\text{microlitros}$ e/ou $\text{CAN} \leq 500/\text{microlitros}$.
- d. A remissão parcial foi definida como 6% a 25% de blastos na medula óssea com uma redução de pelo menos 50% em relação à fase basal.
- e. A recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea $> 5\%$ após RC) ou uma recidiva extramedular.

Figura 2. Taxa de RC/RCh* Durante os Primeiros Dois Ciclos por Subgrupo (Estudo 2)



n = número de pacientes que alcançaram RC ou RCh* nos primeiros dois ciclos de tratamento no subgrupo especificado.
N = número total de pacientes no subgrupo especificado.

Para avaliar melhor a sobrevida, foi conduzida uma análise com ponto de referência pré-especificado comparando respondedores e não respondedores na semana 5 dos ciclos 1 e 2. A sobrevida global mediana foi de 11,2 meses (IC 95%: 7,8 meses para não estimável) entre os pacientes que alcançaram RC/RCh* (N = 60) e 3,0 meses (IC 95%: 2,4 a 4 meses) entre não respondedores (N = 101) na análise do ciclo 1. A sobrevida global mediana foi de 9,9 meses (IC 95%: 6,8 meses para não estimável) entre os indivíduos que alcançaram RC/RCh* (N = 79), e 2,7 meses (IC 95%: 1,6 a 4,5 meses) entre os não respondedores (N = 50) na análise do ciclo 2.

Em uma análise exploratória pré-especificada, 60 dos 73 pacientes avaliáveis com DRM com RC/RCh* (82,2%) também tinham uma resposta DRM (definida como DRM por $PCR < 1 \times 10^{-4}$).

No **Estudo 3 (MT103-206)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose em 36 pacientes (incluindo 23 pacientes tratados em uma dose equivalente à dose proposta no registro) ≥ 18 anos de idade com LLA de linhagem B recidivada e/ou refratária (primeira ou maior recidiva, refratária, ou recidiva após transplante de células tronco hematopoiéticas [TCTH]). Quinze dos 36 (41,7%) pacientes haviam passado por transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico antes de receber BLINCYTO. A taxa de remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RC/RCh*) foi de 69,4% [25 dos 36 pacientes (IC 95%: 51,9% a 83,7%): 15 (41,7%; IC 95%: 25,5% a 59,2%) RC; 10 (27,8%; IC 95%: 14,2% a 45,2%) RCh*]. Vinte e dois dos 25 (88%) pacientes com RC hematológica também tiveram respostas Doença Residual Mínima (DRM) (definida como DRM por $PCR < 1 \times 10^{-4}$). A duração mediana da remissão foi de 8,9 meses, a sobrevida livre de recidiva (SLR) mediana foi de 7,6 meses. A sobrevida global (SG) mediana foi de 9,8 meses.

No **Estudo 4 (20120216)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único. Foram elegíveis pacientes ≥ 18 anos de idade com cromossomo Philadelphia positivo em LLA de recidivada ou refratária a pelo menos 1 inibidor de tirosina quinase (TKI) de segunda geração ou posterior, ou intolerante a TKI de segunda geração e intolerante ou refratário a mesilato de imatinibe.

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia para a semana 1, em seguida 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos subsequentes iniciando no dia 1 de cada ciclo. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. A população tratada incluiu 45 pacientes que receberam pelo menos uma infusão de BLINCYTO; a mediana do número de ciclos de tratamento foi 2 (variação: 1 a 5).

Vide Tabela 4, dados demográficos e características basais do Estudo 4.

Tabela 4. Dados Demográficos e Características Basais do Estudo 4

Características	BLINCYTO (N = 45)
Idade	
Mediana, anos (mín., máx.)	55 (23, 78)
Média, anos (DP)	52,8 (15)
≥ 65 anos e < 75 anos, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 anos, n (%)	2 (4,4)
Homens, n (%)	24 (53,3)

Características	BLINCYTO (N = 45)
Raça, n (%)	
Asiáticos	1 (2,2)
Negros (ou Afro-Americanos)	3 (6,7)
Outros	2 (4,4)
Branços	39 (86,7)
Histórico da doença	
Tratamento prévio TKI ^a , n (%)	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Terapia de resgate prévio	31 (61,9)
TCTH-alo anterior ^b	20 (44,4)
Blastos na medula óssea ^c	
≥ 50% a < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

^a Número de pacientes que falharam com ponatinibe = 23 (51,1%).

^b TCTH – alo = transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.

^c Avaliado centralmente.

O desfecho primário foi a taxa de RC/RCh* dentro de dois ciclos de tratamento com BLINCYTO. Dezesesseis dos 45 pacientes (35,6%) alcançaram RC/RCh* dentro dos primeiros dois ciclos de tratamento. Dentre 16 pacientes com RC/RCh* nos primeiros 2 ciclos, 12 de 14 (85,7%) com RC e 2 de 2 (100%) com RCh* também atingiram a resposta DRM completa. Vide resultados de eficácia do Estudo 4 na Tabela 5 abaixo.

Dois pacientes atingiram RC durante os ciclos subsequentes, resultando em uma taxa cumulativa de RC de 35,6% (16 de 45; 95% IC: 21,9 – 51,2). Cinco dentre 16 pacientes (31,3%) foram submetidos a TCTH em RC/RCh* induzido com BLINCYTO.

Tabela 5. Resultados de Eficácia ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Linhagem B Recidivada ou Refratária com Cromossomo Philadelphia Positivo (Estudo 4)

	N = 45
Remissão completa (RC) ^a /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh*) ^b , n (%) [IC 95%]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
RC, n (%) [IC 95%]	14 (31,1) [18,2 ; 46,6]
RCh*, n (%) [IC 95%]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
RCi ^c (sem RCh*), n (%) [95% IC]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto ^d , n (%) [IC 95%]	3 (6,7) [1,4 ; 18,3]
Remissão parcial ^e , n (%) [IC 95%]	2 (4,4) [0,5 ; 15,1]
Resposta DRM completa ^f , [IC 95%]	18 (40,0) [25,7 ; 55,7]
Sobrevida livre de recidiva ^g (SLR) mediana para RC/RCh* [IC 95%]	6,7 meses [4,4 a NE ^h]
Sobrevida global mediana [IC 95%]	7,1 meses [5,6 a NE ^h]

^a A RC foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas > 100.000/microlitros e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] > 1.000/microlitros).

^b A RCh* foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas > 50.000/microlitros e CAN > 500/microlitros).

^c RCi (remissão completa com recuperação hematológica incompleta) foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação incompleta das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas > 100.000/microlitros ou CAN > 1.000/microlitros).

^d Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto foi definida como ≤ 5% de blasto na medula óssea, sem evidência de doença, recuperação insuficiente das contagens periféricas: plaquetas ≤ 50.000/microlitros e/ou CAN ≤ 500/microlitros.

^e A remissão parcial foi definida como 6% a 25% de blastos na medula óssea com uma redução de pelo menos 50% em relação à fase basal.

^f Resposta DRM completa foi definida definida como a ausência de DRM detectável através confirmação em ensaio com sensibilidade mínima de 10⁻⁴.

^g A recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea > 5% após RC) ou uma recidiva extramedular.

^h NE = Não estimável.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliáveis (por exemplo status de mutações, número anterior de TKIs, status passado de TCTH, e recidiva anterior a TCTH) foram consistentes com os resultados na população total. Pacientes com T315I mutado, outras mutações ou anormalidades citogenéticas adicionais tiveram uma taxa de resposta similar aos pacientes que não possuem essas mutações ou anormalidades.

No **Estudo 5 (MT103-203)**, a segurança e eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único.

Foram elegíveis pacientes de ≥ 18 anos de idade, que receberam no mínimo 3 blocos de terapia padrão de indução em LLA, que obtiveram remissão hematológica completa (definida como $< 5\%$ blastos na medula óssea, contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{L}$, plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$, e nível hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$) e teve falha molecular ou recidiva molecular (definida como DRM $\geq 10^{-3}$).

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. Os pacientes receberam BLINCYTO em uma dose constante de $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dia}$ (equivalente a dose recomendada de 28 mcg/dia) para todos os ciclos de tratamento. Os pacientes receberam até 4 ciclos do tratamento. O ajuste de dose foi possível no caso de eventos adversos. A população tratada incluiu pacientes que receberam ao menos uma infusão de BLINCYTO. Dos 116 pacientes, 113 pacientes (97,4%) foram incluídos na análise completa do desfecho primário e 110 pacientes (94,8%) foram incluídos na análise completa do desfecho secundário principal. A mediana do número de ciclo de tratamento foi 2 (variação: 1 a 4). Vide Tabela 6, dados demográficos e características basais do Estudo 5.

Tabela 6. Dados Demográficos e Características Basais do Estudo 4

Características	BLINCYTO (N = 116)
Idade	
Mediana, anos (mín., máx.)	45 (18, 76)
Média, anos (DP)	44,6 (16,4)
≥ 65 anos, n (%)	15 (12,9)
Homens, n (%)	68 (58,6)
Raça, n (%)	
Asiáticos	1 (0,9)
Outros	1 (0,9)
Branços	102 (87,9)
Desconhecidos	12 (10,3)
Status da doença crossomo Philadelphia	
Positivo	5 (4,3)
Negativo	111 (95,7)
Histórico de recidiva	
Pacientes 1ª RC	75 (64,7)
Pacientes 2ª RC	39 (33,6)
Pacientes 3ª RC	2 (1,7)
Nível Basal de DRM*	
$\geq 10^{-1}$ 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)
Abaixo do Menor Limite de Quantificação	5 (4,3)
Desconhecido	2 (1,7)

* Avaliado centralmente em um ensaio com uma sensibilidade mínima de 10^{-4} .

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram resposta DRM completa após um ciclo de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e oito pacientes de 113 (77,9%) alcançaram a resposta DRM completa após um ciclo de tratamento. A taxa de resposta DRM por idade e nível basal de DRM dos subgrupos foram consistentes com os resultados na população total. Vide resultados de eficácia do Estudo 5 expressos na Tabela 7 e Figuras 3-5 abaixo.

Tabela 7. Resultados de Eficácia em Pacientes ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B Com Doença Residual Mínima (DRM) positiva (Estudo 5)

Resposta DRM completa ^a , n/N (%) [IC 95%]	88/113 (77,9) [69,1; 85,1]
≥ 65 anos, n/N (%), [IC 95%]	12/15 (80,0) [51,9; 95,7]
Pacientes 1ª RC, n/N (%) [IC 95%]	60/73 (82,2) [71,5; 90,2]
Pacientes 2ª RC, n/N (%) [IC 95%]	27/38 (71,1) [54,1; 84,6]
Pacientes 3ª RC, n/N (%) [IC 95%]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
Sobrevida livre de recidiva ^b em 18 meses (censurado em TCTH ou quimioterapia após terapia com BLINCYTO) [IC 95%]	54% [33%; 70%]
Mediana da Sobrevida livre de recidiva pela resposta da DRM no ciclo 1 ^c	
Respondedores completos de DRM (N = 85)	23,6 meses [17,4 ; NE ^d]
Não respondedores de DRM (N = 15)	5,7 meses [1,6 ; 13,6]
Mediana da Sobrevida global ^c	36, 5 meses [19,2 ; NE ^d]
Respondedores completos de DRM (N = 88)	38,9 [33,7 ; NE ^d]
Não respondedores de DRM (N = 24)	10,5 [3,8 ; NE ^d]
Duração da resposta DRM completa	17,3 meses [12,6 a 23,3]

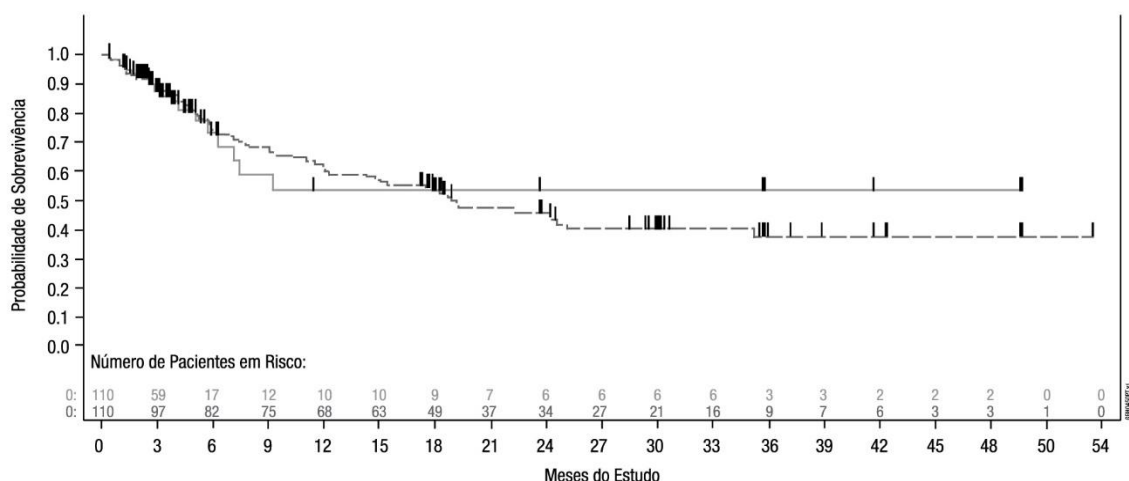
^a Resposta DRM completa foi definida como a ausência de DRM detectável através confirmação em ensaio com sensibilidade mínima de 10⁻⁴.

^b Recidiva foi definida como a recidiva hematológica (blastos na medula óssea superior a 5% após RC) ou uma recidiva extramedular.

^c Análise com ponto de referência do 45º dia, não censurado no TCTH ou quimioterapia após o tratamento com BLINCYTO.

^d NE = Não estimável.

Figura 3. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Recidiva Hematológica



— 1: Sobrevida Livre de Recidiva censurado no TCTH e quimioterapia após terapia com BLINCYTO (N = 110) Mediana 95% IC – (6,3; -).

- - - 2: Sobrevida Livre de Recidiva não censurado no TCTH e quimioterapia após terapia com BLINCYTO (N = 110) Mediana 95% IC 18,9 (12,3; 35,2).

Censura é indicada pela Barra Vertical

Figura 4. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Recidiva Hematológica do 45º Dia (Análise com ponto de Referência: Respondedores Completos de DRM versus Não Respondedores de DRM)

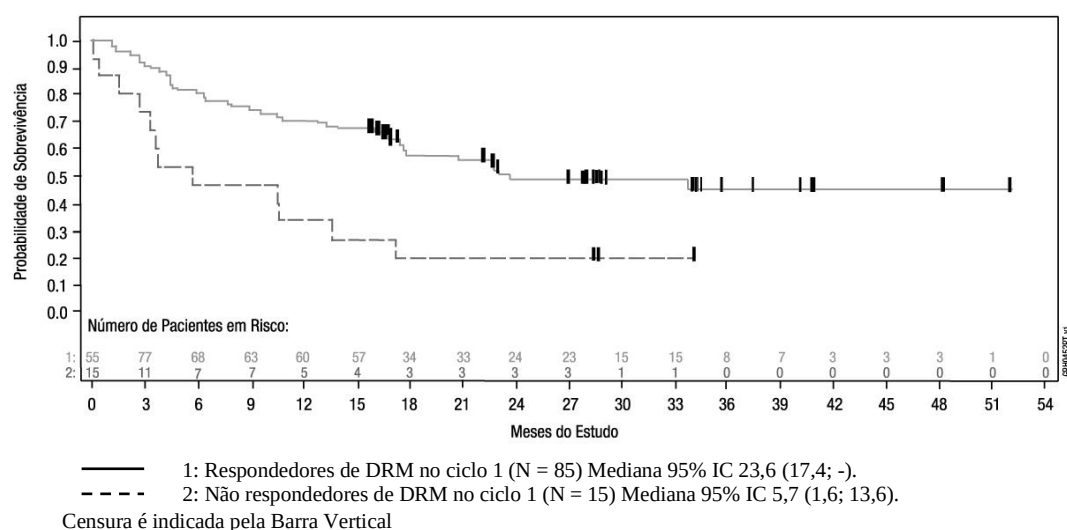
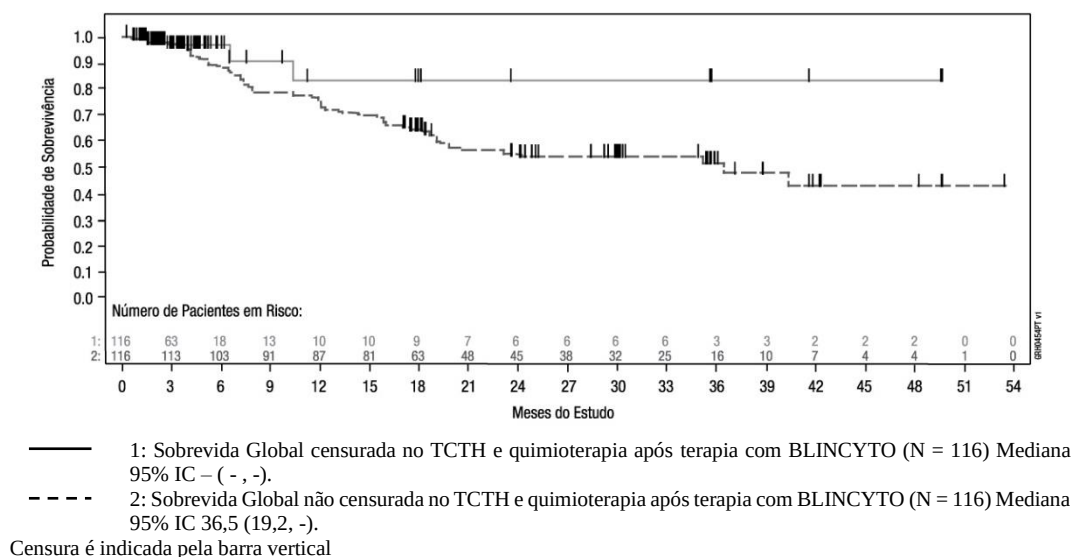


Figura 5. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Global



Uma análise agrupada de dados multicêntricos e históricos (**Estudo 6**) em pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária (n = 694 com dados de RC disponíveis; n = 1.112 com dados de SG disponíveis) foi realizada para fornecer um resumo dos principais resultados clínicos entre pacientes que receberam terapia de resgate. A definição da RC incluiu pacientes que experimentaram recuperação completa da medula óssea com recuperação completa da contagem sanguínea periférica bem como alguns pacientes em alguns centros com recuperação parcial da contagem sanguínea periférica. Os dados históricos incluíram pacientes com LLA recidivada ou refratária que tiveram recaída dentro de 12 meses do tratamento inicial, foram refratários a tratamento(s) anterior(es), recaíram dentro de 12 meses de um TCTH alogênico, ou estavam em um segundo ou posterior tratamento de resgate. Entre esses pacientes, a taxa de RC, ajustada ao perfil do paciente no Estudo 2 foi de 23,8% (IC 95%: 19,8% a 27,5%) e a SG mediana foi de 3,3 meses (IC 95%: 2,8 a 3,6 meses).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Células Precursoras B em Pacientes Pediátricos

No **Estudo 6** (20120215), a segurança e a eficácia de BLINCYTO, em comparação com o tratamento padrão de quimioterapia de consolidação (SOC), foram avaliadas em um estudo randomizado, controlado, aberto, multicêntrico. Os pacientes elegíveis, incluídos e randomizados depois da terapia de indução e de 2 blocos de quimioterapia de consolidação, tinham entre 28 dias e 18 anos de idade, com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco com cromossomo Philadelphia negativo e < 25% de blastos na medula óssea.

Os pacientes foram randomizados em uma razão 1:1 para receber BLINCYTO ou o terceiro bloco de tratamento padrão com quimioterapia de consolidação. Os pacientes no braço de BLINCYTO receberam um ciclo de BLINCYTO como infusão intravenosa contínua de 15 mcg/m²/dia durante 4 semanas (a dose diária máxima não excedeu 28 mcg/dia). O ajuste da dose foi possível no caso de eventos adversos. A randomização foi estratificada por idade (1 a 9 anos, < 1 ano e > 9 anos), status da medula óssea determinado ao final do segundo bloco da quimioterapia de consolidação e status da doença residual mínima determinado ao final do ciclo de indução (blastos < 5% com nível de DRM $\geq 10^{-3}$, blastos < 5% com nível de DRM < 10^{-3} , e blastos $\geq 5\%$ e < 25%). Os dados demográficos e as características basais foram bem equilibrados entre os dois braços (consulte a Tabela 8).

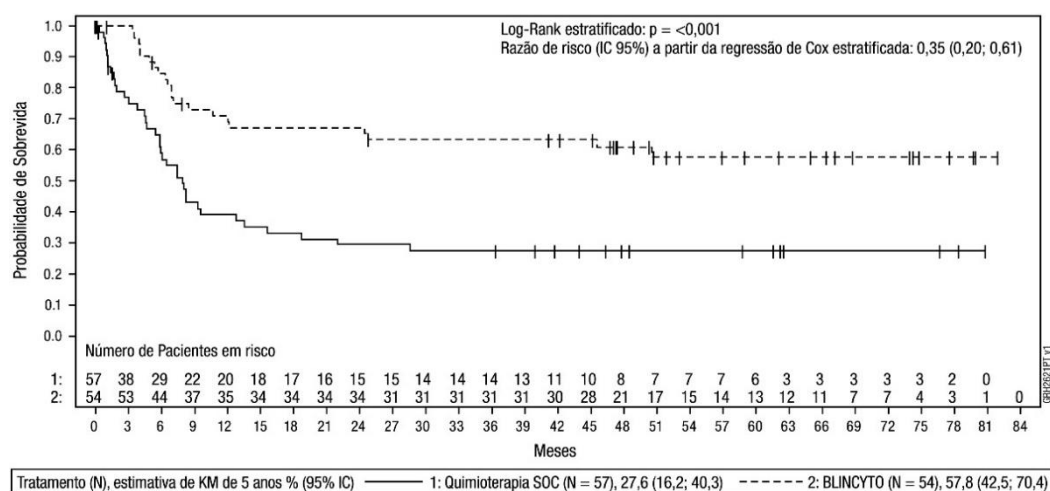
Tabela 8. Dados demográficos e características basais do Estudo 6

Características	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia padrão de tratamento (SOC) (N = 54)
Idade, n (%)		
< 1 ano	0 (0,0)	0 (0,0)
1 a 9 anos	39 (72,2)	41 (71,9)
≥ 10 a 18 anos	15 (27,8)	16 (28,1)
Homens, n (%)	30 (55,6)	23 (40,4)
Raça, n (%)		
Índios americanos ou nativos do Alasca	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiáticos	1 (1,9)	3 (5,3)
Negros (ou afro-americanos)	0 (0,0)	3 (5,3)
Nativos do Havaí ou outra ilha do Pacífico	0 (0,0)	0 (0,0)
Outros	3 (5,6)	5 (8,8)
Brancos	50 (92,6)	46 (80,7)
Ocorrência e tipo de qualquer anomalia genética, n (%)		
Não	34 (63,0)	31 (54,4)
Sim	20 (37,0)	26 (45,6)
Hiperdiploidia	6 (11,1)	7 (12,3)
Hipodiploidia	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/rearranjo MLL	0 (0,0)	4 (7,0)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,3)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,5)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Outros	9 (16,7)	10 (17,5)
Doença extramedular na recidiva, n (%)		
Não	44 (81,5)	42 (73,7)
Sim	10 (18,5)	15 (26,3)
Citomorfolgia, n (%)		
Blastos < 5%	54 (100,0)	54 (94,7)
Blastos ≥ 5% e < 25%	0 (0,0)	2 (3,5)
Blastos ≥ 25% blastos	0 (0,0)	0 (0,0)
Não avaliável	0 (0,0)	1 (1,8)
Valor de DRM por PCR, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	15 (26,3)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (38,5)
Valor de DRM por citometria de fluxo, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	9 (16,7)	13 (22,8)
< 10 ⁻⁴	27 (50,0)	24 (42,1)
Tempo do primeiro diagnóstico até a recidiva (meses), n (%)		
< 18 meses	19 (35,2)	22 (38,6)
≥ 18 meses e ≤ 30 meses	32 (59,3)	31 (54,4)
> 30 meses	3 (5,6)	4 (7,0)

N = número de pacientes no conjunto de análise; n = número de pacientes com dados observados; DRM = doença residual mínima; PCR = reação em cadeia da polimerase

O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos (SLE). O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLE para os pacientes tratados com BLINCYTO em comparação com a quimioterapia padrão de consolidação. O tempo mediano geral de acompanhamento de SLE foi de 51,9 meses (IC 95%: 47,2 a 62,1 meses). Em pacientes que receberam a quimioterapia padrão de consolidação, a estimativa da SLE aos 5 anos pelo método de Kaplan-Meier foi de 27,6% (IC 95%: 16,2%, 40,3%) em comparação a 57,8% (IC 95%: 42,5%, 70,4%) em pacientes que receberam BLINCYTO. A razão de risco de SLE de um modelo de risco proporcional estratificado de Cox foi de 0,35 (IC 95%: 0,20; 0,61), indicando uma redução de risco de 65% no braço BLINCYTO de consolidação. Os efeitos do tratamento nos subgrupos (por exemplo, idade, carga tumoral/status da DRM, tempo desde o primeiro diagnóstico até a recidiva), em geral, foram compatíveis com os resultados na população geral. Consulte a Figura 6 e Tabela 9 para ver os resultados de eficácia do Estudo 6.

Figura 6. Curva Kaplan-Meier para sobrevida livre de eventos (Estudo 6)



SOC = standard of care; KM = Kaplan-Meier; IC = intervalo de confiança. N = número de pacientes no conjunto de análise. Censura é indicada pela barra vertical

Nível basal de DRM $\geq 10^{-4}$

Um total de 51 pacientes tiveram nível basal de DRM $\geq 10^{-4}$ (N = 25 no braço SOC de consolidação; N = 26 no braço BLINCYTO de consolidação). O tempo médio de acompanhamento de SLE foi de 46,4 meses (IC 95%: 36,4 meses a não estimável [NE]) no braço SOC de consolidação e 65,0 meses (IC 95%: 47,2 meses a 74,9 meses) no braço BLINCYTO de consolidação. A razão de risco de SLE de um modelo de risco proporcional não estratificado de Cox foi de 0,26 (IC 95%: 0,11; 0,62), indicando uma redução de risco de 74% no braço BLINCYTO. A SLE mediana foi de 5,8 meses (IC 95%: 1,1 a 9,2 meses) no braço SOC de consolidação e não alcançou (IC 95%: 8,4 meses a NE) no braço BLINCYTO de consolidação. A estimativa de 5 anos pelo método de Kaplan-Meier foi de 23,6 (IC 95%: 8,7%, 42,6%) no braço SOC de consolidação e 55,4% (IC 95%: 33,3%, 72,8%) no braço BLINCYTO.

Nível basal de DRM $< 10^{-4}$

Um total de 59 pacientes tiveram nível basal de DRM $< 10^{-4}$ (N = 31 no braço SOC de consolidação; N = 28 no braço BLINCYTO de consolidação). O tempo médio de acompanhamento de SLE foi de 61,6 meses (IC 95%: 40,0 a 76,7 meses) no braço SOC de consolidação e 50,8 meses (IC 95%: 42,0 meses a 62,1 meses) no braço BLINCYTO de consolidação. A razão de risco de SLE de um modelo de risco proporcional não estratificado de Cox foi de 0,43 (IC 95%: 0,20; 0,93), indicando uma redução de risco de 57% no braço BLINCYTO de consolidação. A SLE mediana foi de 9,5 meses (IC 95%: 5,8 a 28,6 meses) no braço SOC de consolidação e não alcançou no braço BLINCYTO de consolidação (IC 95%: 12,0 meses a NE). A estimativa de 5 anos pelo método Kaplan-Meier foi de 31,0% (IC 95%: 15,6%, 47,9%) no braço SOC de consolidação e 61,0% (IC 95%: 39,6%, 76,9%) no braço BLINCYTO.

Tabela 9. Resultados de eficácia em pacientes pediátricos com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco (Estudo 6)

	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia padrão (N = 57)
Sobrevida livre de eventos		
Eventos, n (%)	21 (38,9)	37 (64,9)
Mediana, meses [IC 95%]	NE [24,8; NE]	7,8 [5,8, 13,4]
Estimativa KM em 5 anos (%) [IC 95%] ^a	57,8 [42,5, 70,4]	27,6 [16,2, 40,3]
Razão de risco [IC 95%] ^c	0,35 [0,20; 0,61]	
valor p ^d	< 0,001	
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	11 (20,4)	28 (49,1)
Estimativa em 24 meses (%) [IC 95%]	78,4 [64,2; 87,4]	41,4 [26,3, 55,9]
Razão de risco [IC 95%] ^c	0,33 [0,16, 0,66]	
valor p ^{d, e}	0,001	
Resposta de DRM por PCR^f		
Número de pacientes avaliados	49	49
Resposta de DRM, n (%)	46 (93,9)	26 (53,1)
[IC 95%]	[82,1; 97,9]	[45,9; 73,0]
Resposta de DRM por citometria de fluxo^f		
Número de pacientes avaliados	54	55
Reposta de DRM, n (%)	50 (92,6)	33 (60,0)
[IC 95%]	[82,1; 97,9]	[45,9; 73,0]

M1: Aspirado ou biópsia representativa da medula óssea com $< 5\%$ de blastos, com celularidade satisfatória e regeneração da hematopoiese.

M2: Aspirado ou biópsia representativa da medula óssea com $\geq 5\%$ e $< 25\%$ de blastos.

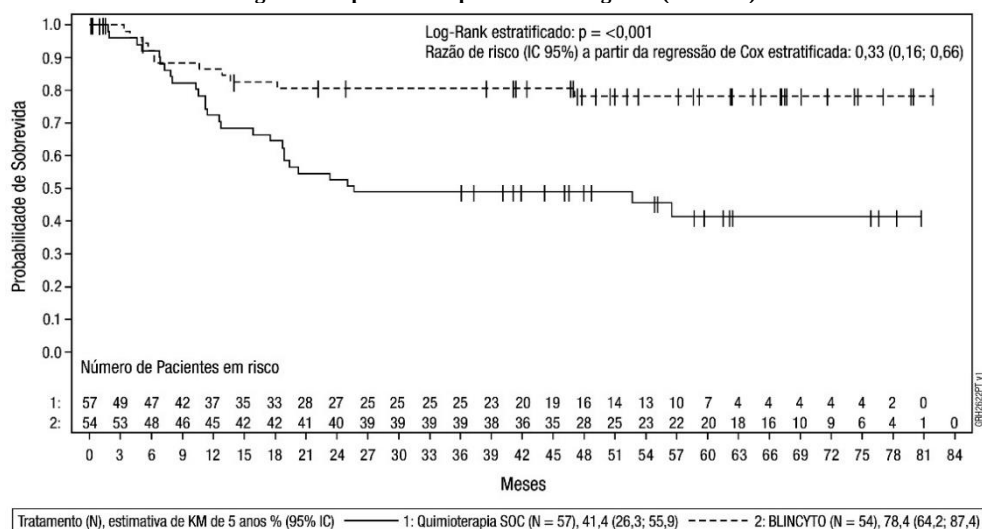
Uma resposta de DRM foi definida como um nível de DRM de $< 10^{-4}$.

NE = Não estimável. PCR = reação em cadeia da polimerase. IC = intervalo de confiança.

- ^a Meses foram calculados como dias entre a data da randomização e a data do evento/censura, divididos por 30,5.
- ^b Os fatores de estratificação foram: idade (1 a 9 anos vs. Outros [<1 ano e >9 anos]) e status da medula óssea/DRM (M1 com nível de DRM $<10^{-3}$ vs. M1 com nível de DRM $\geq 10^{-3}$ vs. M2).
- ^c As estimativas da razão de risco foram obtidas a partir do modelo de risco proporcional de Cox. Uma razão de risco $<1,0$ indicou uma taxa média de eventos mais baixa e uma SLE mais longa para o BLINCYTO em relação à uma quimioterapia padrão.
- ^d O valor p foi gerado a partir do teste log-rank estratificado.
- ^e As estimativas da razão de risco são obtidas a partir do modelo de risco proporcional de Cox. Uma razão de risco $<1,0$ indica uma taxa média de eventos mais baixa e uma SLE mais longa para o BLINCYTO em relação à quimioterapia padrão.
- ^f Foram incluídos pacientes para os quais foi possível encontrar um marcador de DRM basal avaliável com um dos métodos de avaliação de DRM por PCR ou citometria de fluxo. O número de pacientes avaliados incluiu pacientes que tinham um marcador de DRM basal para os respectivos métodos de avaliação. A resposta de DRM foi analisada no final do tratamento (ciclo 1, dia 29) para os respectivos métodos de avaliação de DRM foram considerados como não tendo atingido uma resposta. A reação em cadeia da polimerase foi usada como o principal métodos para determinar a resposta da DRM, mas as informações da citometria de fluxo também foram analisadas.

O tempo mediano de acompanhamento para o desfecho secundário de SG foi de 55,2 meses para a população geral. A razão de risco de SG de um modelo de risco proporcional de Cox estratificado foi de 0,33 (IC 95%: 0,16 a 0,66), indicando uma redução de risco de 67% no braço BLINCYTO de consolidação. A SG mediana foi de 25,6 meses (IC 95%: 17,5 meses a NE) no braço de quimioterapia padrão de consolidação e não foi alcançada no braço BLINCYTO de consolidação. A estimativa da sobrevida em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier foi de 41,4% (IC 95%: 26,3% a 55,9%) no braço de quimioterapia padrão de consolidação e 78,4% (IC 95%: 64,2% a 87,4%) no braço de BLINCYTO de consolidação.ⁱ A figura 7 apresenta um gráfico de Kaplan-Meier comparado a SG entre os braços de tratamento para a população geral.

Figura 7. Kaplan-Meier para sobrevida global (Estudo 6)



SOC = standard of care. KM = Kaplan-Meier. IC = intervalo de confiança. N = número de pacientes no conjunto de análise. Censura é indicada pela barra vertical

A estimativa da mortalidade em 100 dias após o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTH-alo) pelo método de Kaplan-Meier atingiu 5,1% (IC 95%: 1,3%, 19,0%) no braço de quimioterapia padrão de consolidação e 3,9% (IC 95%: 1,0%, 14,8%) no braço BLINCYTO de consolidação. No braço de quimioterapia padrão de consolidação, 82,5% dos pacientes (47 de 57) receberam TCTH-alo, em comparação a 94,4% dos pacientes (51 de 54) no braço BLINCYTO de consolidação. A mediana de tempo para o transplante foi de 1,7 meses (variação: 1 a 4 meses) no braço de quimioterapia padrão de consolidação e 1,9 meses (variação: 1 a 3 meses) no braço BLINCYTO de consolidação.ⁱⁱ

No **Estudo 7 (MT103-205)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em 93 pacientes pediátricos com LLA de linhagem de células B precursoras recidivada ou refratária (segunda ou posterior recidiva da medula óssea, qualquer recidiva de medula após TCTH alogênico ou refratária a outros tratamentos, com $>25\%$ de blastos na medula óssea).

BLINCYTO foi administrado na forma de infusão intravenosa contínua em doses de 5 a 30 mcg/m²/dia. A dose recomendada para este estudo foi determinada como sendo de 5 mcg/m²/dia nos Dias 1 a 7 e 15 mcg/m²/dia nos Dias 8 a 28 para o ciclo 1, e 15 mcg/m²/dia nos Dias 1 a 28 para os ciclos subsequentes. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. Os pacientes que responderam a BLINCYTO, mas posteriormente recidivaram tiveram a opção de serem tratados novamente com BLINCYTO.

A população tratada incluiu 70 pacientes que receberam pelo menos 1 infusão de BLINCYTO na dose recomendada; a mediana do número de ciclos de tratamento foi 1 (variação: 1 a 5). Entre os pacientes tratados, a mediana da idade foi de 8 anos (variação: 7 meses a 17 anos), 40 dos 70 (57,1%) foram submetidos a TCTH alogênico antes de receber BLINCYTO, e 39 dos 70 (55,7%) apresentaram doença refratária. A maioria dos pacientes apresentou uma carga tumoral elevada ($\geq 50\%$ de blastos leucêmicos na medula óssea) na visita basal com uma mediana de 75,5% de blastos na medula óssea.

O desfecho primário foi a taxa de medula óssea M1 ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea) sem a evidência de blastos circulantes ou doença extramedular nos primeiros 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Vinte e sete dos 70 pacientes (38,6%) atingiram o desfecho primário. Treze dos 27 pacientes (48,1%) que atingiram o desfecho primário receberam TCTH alogênico.

Vinte e três dos 70 (32,9%) pacientes atingiram RC/RCh⁺ nos primeiros 2 ciclos de tratamento, com 17 dos 23 (73,9%) ocorrendo no ciclo 1 de tratamento. Quatro pacientes atingiram medula óssea M1, mas não atenderam aos critérios de recuperação sanguínea periférica para RC ou

RC^a*, 2 pacientes (2,9%) atingiram medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto e 4 (5,7%) atingiram remissão parcial. Onze dos 23 pacientes (47,8%) que atingiram RC/RCh^a* receberam um TCTH alogênico. O RC/RCh^a* para pacientes menores de 2 anos de idade foi de 50% (5/10), para pacientes de 2 a 6 anos foi de 35,0% (7/20) e para pacientes com 7 a 17 anos foi de 27,5% (11/40).

Observe a Tabela 10 para os resultados de eficácia do Estudo 7.

Tabela 10. Resultados de Eficácia em Pacientes < 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precursor de Linhagem B Recidiva ou Refratária (Estudo 7)

	N = 70
RC ^a / RCh ^a *, n (%) [IC 95%]	23 (32,9%) [22,1% a 45,1%]
RC, n (%) [IC 95%]	12 (17,1%) [9,2% a 28,0%]
RCh ^a *, n (%) [IC 95%]	11 (15,7%) [8,1% a 26,4%]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto ^c , n (%) [IC 95%]	2 (2,9%) [0,3% a 9,9%]
Remissão parcial ^d , n (%) [IC 95%]	4 (5,7%) [1,6% a 14,0%]
Resposta de DRM para RC/RCh ^a *, n1/n2 ^f (%) [IC 95%]	12/23 (52,2%) [30,6 a 73,2]
RC, n1/n2 ^f (%) [IC 95%]	7/12 (58,3%) [27,7 a 84,8]
RCh ^a *, n1/n2 ^f (%) [IC 95%]	5/11 (45,5%) [16,7 a 76,6]
Sobrevida livre de recidiva ^g (SLR) ^f mediana para RC/RCh ^a * [IC 95%]	6,0 meses [1,4 a 12,0 meses]
Sobrevida global mediana [IC 95%]	7,5 meses [4,0 a 11,8 meses]

- a. A RC foi definida como medula óssea M1 ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea), sem evidência de blastos circulantes ou de doença extramedular e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] $> 1.000/\text{microlitros}$).
- b. A RCh^a* foi definida como medula M1 ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea), sem evidência de blastos circulantes ou de doença extramedular e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas $> 50.000/\text{microlitros}$ e CAN $> 500/\text{microlitros}$).
- c. Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de blastos circulantes ou de doença extramedular e recuperação insuficiente das contagens periféricas: plaquetas $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ e/ou CAN $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$.
- d. A remissão parcial foi definida como o desaparecimento completo de blastos circulantes e obtenção de status de medula M2 ($\geq 5\%$ ou $< 25\%$ de células blásticas) e surgimento de células progenitoras normais.
- e. Resposta de DRM (doença residual mínima) foi definida como DRM por PCR ou citometria de fluxo $< 1 \times 10^{-4}$.
- f. n1: número de pacientes que atingiram resposta de DRM e o respectivo status de remissão; n2: número de pacientes que atingiram o respectivo status de remissão. Um respondedor a RC/RCh^a* com dados de DRM ausentes foi considerado como um não respondedor a DRM.
- g. Recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea maior que 25% após RC) ou uma recidiva extramedular.

No Estudo 8 (AALL1331 [20139021]), a segurança e a eficácia de Blincyto foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, aberto, com estratificação de risco, em pacientes pediátricos e adultos jovens (≥ 1 a < 31 anos de idade) na primeira recidiva com leucemia linfoblástica aguda de células B na infância (B-ALL). Os pacientes incluídos receberam quimioterapia de reindução e, após a conclusão, foram avaliados quanto ao risco de recidiva como de alto risco (HR), de risco intermediário (IR), de baixo risco (LR) ou falha de tratamento. A estratificação de risco baseou-se no local da recidiva, no tempo até a recidiva e na morfologia da medula óssea e nos níveis da DRM no final da reindução. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença (SLD). O Blincyto foi administrado por infusão IV contínua a uma dose de 15 mcg/m²/dia. Cada ciclo de Blincyto durou 5 semanas (infusão IV contínua de 28 dias, seguida por um intervalo de 7 dias livres de tratamento).iii Informações de dados demográficos basais são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11. Dados demográficos basais com base na estratificação de risco^{iv}

	HR/IR		LR	
	Quimioterapia (N = 103)	BLINCYTO (N = 105)	Quimioterapia (N = 128)	BLINCYTO (N = 127)
Sexo - n (%)				
Masculino	54 (52,4)	57 (54,3)	76 (59,4)	76 (59,8)
Feminino	49 (47,6)	48 (45,7)	52 (40,6)	51 (40,2)
Etnia - n (%)				
Hispânicos ou latinos	34 (33,0)	36 (34,3)	39 (30,5)	35 (27,6)
Raça, n (%)				
Indígenas americanos ou Nativos do Alasca	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,6)
Asiáticos	4 (3,9)	4 (3,8)	8 (6,3)	10 (7,9)
Negros ou afro-americanos	18 (17,5)	7 (6,7)	9 (7,0)	10 (7,9)
Nativos havaianos ou outros	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)
Brancos	66 (64,1)	69 (65,7)	94 (73,4)	91 (71,7)

	HR/IR		LR	
	Quimioterapia (N = 103)	BLINCYTO (N = 105)	Quimioterapia (N = 128)	BLINCYTO (N = 127)
Idade (anos)				
Média	10,5	10,6	11,3	11,3
DP	6,7	6,3	5,1	5,0
Mín., Máx.	1, 27	1, 25	3, 26	2, 23
Grupo de idade no momento da inclusão - n (%)				
1 a 9 anos	55 (53,4)	55 (52,4)	54 (42,2)	54 (42,5)
10 a 17 anos	30 (29,1)	35 (33,3)	58 (45,3)	55 (43,3)
18 a 27 anos	18 (17,5)	15 (14,3)	16 (12,5)	18 (14,2)

HR = Alto risco, IR = Risco intermediário, DP = Desvio padrão, N = Número de pacientes no grupo, n = Número de pacientes com dados observados.

O conjunto de dados inclui no Conjunto de análise de acordo com o protocolo todos os pacientes que concluíram a terapia do Bloco 1 e foram classificados como HR/IR ou LR.

No grupo HR/IR, 103 pacientes elegíveis foram randomizados para receber quimioterapia e 105 pacientes elegíveis foram randomizados para receber 2 ciclos de BLINCYTO. Mais pacientes no braço BLINCYTO foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) do que no braço quimioterapia: 85 pacientes (79,4%) no braço BLINCYTO versus 67 pacientes (61,5%) no braço quimioterapia. O tempo mediano de acompanhamento de SLD no grupo HR/IR foi de 5,2 anos para o braço BLINCYTO. A taxa de SLD em 5 anos foi de 49,4% (IC 95%: 39,5%, 58,5%) no braço BLINCYTO e 38,5% (IC 95%: 29,0%, 48,0%) no braço quimioterapia (p unilateral = 0,064). A razão de risco de SLD de um modelo de risco proporcional estratificado de Cox foi de 0,75 (IC 95%: 0,52, 1,09). As taxas gerais de DRM negativa no grupo HR/IR foram de 86,7% (91 pacientes) no braço BLINCYTO e 66% (68 pacientes) no braço quimioterapia. A randomização do grupo de indivíduos HR/IR foi encerrada precocemente pelo Comitê de monitoramento de dados de segurança (DSMC) independente, com base em uma avaliação combinada de maior eficácia e segurança no braço BLINCYTO.

No grupo LR, 128 pacientes elegíveis foram randomizados para receber quimioterapia e 127 pacientes elegíveis foram randomizados para receber 3 ciclos de BLINCYTO alternado com quimioterapia. O tempo mediano de acompanhamento de SLD no grupo LR foi de 4,6 anos para o braço BLINCYTO. A taxa de SLD em 5 anos foi de 59,7% (IC 95%: 49,6%, 68,4%) no braço BLINCYTO e 43,2% (IC 95%: 33,7%, 52,2%) no braço quimioterapia (p unilateral = 0,020). A razão de risco de SLD de um modelo de risco proporcional estratificado de Cox foi de 0,68 (IC 95%: 0,47, 0,99).

LLA de células precursoras B na Fase de consolidação

A eficácia de BLINCYTO no tratamento de LLA de células precursoras B na fase de consolidação em pacientes adultos e pediátricos foi avaliado no Estudo 6 (20120215), Estudo 8 (AALL1331) e Estudo 9 (E1910). Os resultados de eficácia do Estudo 9 (E1910) estão descritos abaixo e os estudos pediátricos e em adultos jovens estão descritos na Seção Leucemia Linfoblástica Aguda de Células Precursoras B em Pacientes Pediátricos

No Estudo 9 (E1910 [20129152]), a segurança e a eficácia do BLINCYTO foram avaliadas em um estudo de Fase 3, randomizado e controlado em pacientes adultos recém-diagnosticados com LLA de células precursoras B com cromossomo Philadelphia negativo. Os pacientes elegíveis receberam quimioterapia de indução. Após a indução, os pacientes em remissão morfológica completa (RC) ou RC com recuperação hematológica incompleta (RCi) continuaram no estudo e receberam quimioterapia de intensificação. Após a terapia de intensificação, 286 pacientes foram randomizados ou designados para receberem BLINCYTO alternado com quimioterapia (n = 152) ou somente tratamento padrão de quimioterapia de consolidação (SOC) (n = 134). Os pacientes em cada braço receberam a mesma quimioterapia de manutenção. A randomização foi estratificada pelo status de DRM (DRM negativa definida como $< 1 \times 10^{-4}$), idade (< 55 anos versus ≥ 55 anos), status de CD20, uso de rituximabe e intenção de receber transplante de células-tronco alogênico (TCTH-alo).

O braço BLINCYTO do estudo consistiu em 2 ciclos de BLINCYTO (cada ciclo consistiu em 28 mcg/dia de BLINCYTO administrado como infusão intravenosa contínua por 28 dias, com um intervalo de 14 dias livres de tratamento entre os ciclos), seguidos por 3 ciclos de quimioterapia de consolidação, outro ciclo de BLINCYTO (terceiro ciclo de BLINCYTO) seguido por um ciclo adicional de quimioterapia de consolidação. e, em seguida, um quarto ciclo de BLINCYTO. O braço SOC do estudo consistiu em 4 ciclos de quimioterapia de consolidação. Os pacientes de cada braço receberam o mesmo número de ciclos e doses de quimioterapia de consolidação. Os pacientes que foram randomizados para o braço SOC puderam prosseguir diretamente para o TCTH-alo ou para a quimioterapia de consolidação. Os pacientes que foram randomizados ou designados para o braço BLINCYTO receberam 2 ciclos de BLINCYTO e, depois disso, puderam prosseguir para o TCTH-alo ou continuar recebendo 2 ciclos adicionais de BLINCYTO.

Os dados demográficos e as características basais foram similares entre os braços de tratamento. As informações e as características demográficas são fornecidas na Tabela 12.

Tabela 12. Dados demográficos e características no Estudo 9 (E1910)

Características	Braço BLINCYTO (N = 152)		Braço SOC ^a (N = 134)	
	DRM positiva (N = 40)	DRM negativa (N = 112)	DRM positiva (N = 22)	DRM negativa (N = 112)
Idade				
Média, anos (mín., máx.)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
Homens, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	

Características	Braço BLINCYTO (N = 152)		Braço SOC ^a (N = 134)	
	DRM positiva (N = 40)	DRM negativa (N = 112)	DRM positiva (N = 22)	DRM negativa (N = 112)
Raça, n (%)				
Indígenas americanos ou Nativos do Alasca	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiáticos	4 (2,6)		2 (1,5)	
Negros (ou afro-americanos)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispânicos (ou latinos)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Nativos do Havaí ou de outra ilha do Pacífico	1 (0,7)		0 (0,0)	
Branços	117 (77,0)		110 (82,1)	
Recebeu TCTH-alo ^b , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Média de ciclos de Blincyto em pacientes que receberam TCTH-alo ^b , n (ciclos)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Média de ciclos de Blincyto em pacientes que não receberam TCTH-alo ^b , n (ciclos)	21 (2,90)	89 (3,30)		

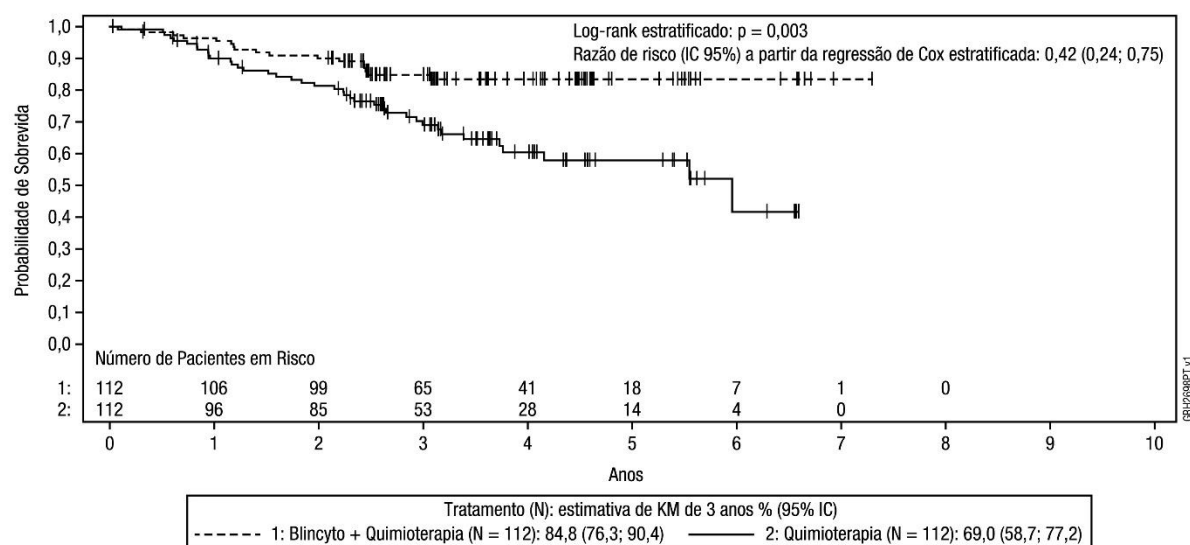
^a SOC = standard of care.

^b TCTH-alo = transplante de células-tronco alogênico.

O desfecho primário foi sobrevida global (SG) em pacientes que apresentavam DRM negativa. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de recidiva (SLR) em pacientes que apresentavam DRM negativa, SG e SLR em pacientes que apresentavam DRM positiva.

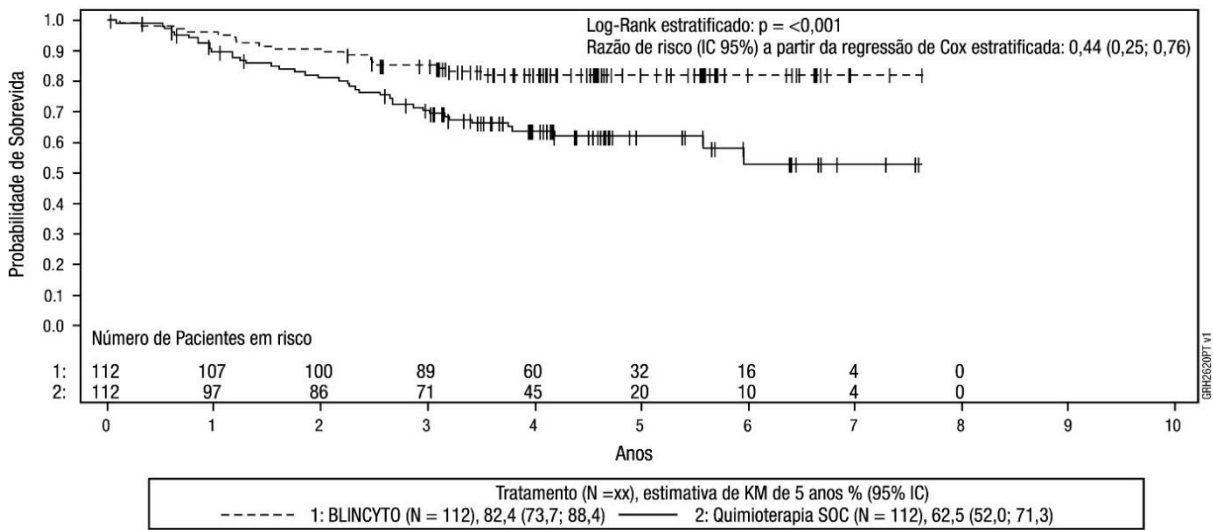
O estudo demonstrou melhora na SG e SLR. A razão de risco estratificada e a estimativa de 3 anos pelo método de Kaplan-Meier para a SG em pacientes com DRM negativa são fornecidas na Tabela 13. O gráfico de 3 anos de Kaplan-Meier para SG em pacientes com DRM negativa é apresentado na Figura 8. As razões de risco estratificadas e as estimativas de 5 anos para SG e SLR pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com DRM negativa, DRM positiva e todos os pacientes combinados, independentemente do status de DRM, são apresentadas na Tabela 13. O gráfico de 5 anos de Kaplan-Meier para SG em pacientes com DRM negativa é apresentado na Figura 9. O gráfico de Kaplan-Meier para SG em todos os pacientes, independentemente do status de DRM, é apresentado na Figura 10.

Figura 8. Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes que apresentavam DRM negativa na randomização (antes do início da consolidação) – Estudo 9



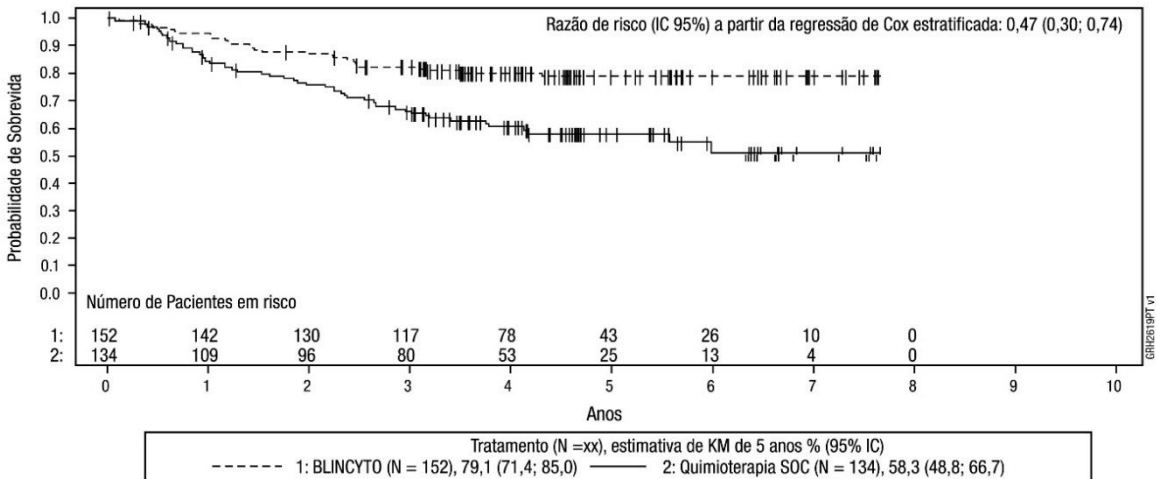
KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de confiança. N = Número de pacientes no conjunto de análise.
Censura é indicada pela barra vertical

Figura 9. Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes que apresentavam DRM negativa na randomização (antes do início da consolidação) – Estudo 9^{vi}



SOC = standard of care. KM = Kaplan-Meier. IC = intervalo de confiança. N = número de pacientes no conjunto de análise.
Censura é indicada pela barra vertical

Figura 10. Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes que apresentavam DRM positiva e DRM negativa na randomização (antes do início da consolidação) – Estudo 9^{vii}



SOC = standard of care. KM = Kaplan-Meier. IC = intervalo de confiança. N = número de pacientes no conjunto de análise.
Censura é indicada pela barra vertical

Tabela 13. Sobrevida global e sobrevida livre de recidiva em pacientes com DRM negativa e DRM positiva^{viii}

	Braço BLINCYTO	Braço SOC
DRM negativa		
Número de pacientes	112	112
Tempo mediano de acompanhamento (anos) ^{a,b}	3,6	3,6
Sobrevida global		
Estimativa de 3 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	84,8 [76,3; 90,4]	69,0 [58,7; 77,2]
Razão de risco [IC 95%] ^c	0,42 [0,24; 0,75]	
valor p	0,003	
Tempo mediano de acompanhamento (anos) ^{a,b}	4,5	4,5
Sobrevida global		
Estimativa em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Razão de risco [IC 95%] ^d	0,44 [0,25; 0,76]	
valor p	0,003	

	Braço BLINCYTO	Braço SOC
Sobrevida livre de recidiva		
Estimativa em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	77,0 [67,8, 83,8]	60,5 [50,1, 69,4]
Razão de Risco [IC 95%] ^e	0,53 [0,32, 0,88]	
DRM positiva		
Número de pacientes	40	22
Tempo mediano de acompanhamento (anos) ^{f,b}	4,6	5,0
Sobrevida global		
Estimativa em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	70,1 [52,0, 82,5]	37,8 [17,8, 57,7]
Razão de Risco [IC 95%] ^g	0,40 [0,14, 1,12]	
Sobrevida livre de recidiva		
Estimativa em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	71,8 [54,8, 83,3]	39,4 [19,3, 59,0]
Razão de Risco [IC 95%] ^h	0,37 [0,13, 1,03]	
DRM positiva e DRM negativa combinadas		
Número de pacientes	152	134
Tempo mediano de acompanhamento (anos) ^{a,b,f}	4,5	4,5
Sobrevida global		
Estimativa em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	79,1 [71,4, 85,0]	58,3 [48,8, 66,7]
Razão de Risco [IC 95%] ^g	0,47 [0,30, 0,74]	
Sobrevida livre de recidiva		
Estimativa em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier (%) [IC 95%]	75,6 [67,8, 81,8]	57,2 [47,9, 65,4]
Razão de Risco [IC 95%] ^h	0,53 [0,35, 0,81]	

O conjunto completo de análise inclui todos os pacientes randomizados ou designados que são avaliados centralmente como DRM negativa ou DRM positiva após a quimioterapia de indução e intensificação. IC = Intervalo de confiança. A sobrevida livre de recidiva (SLR) é calculada a partir do momento da randomização ou do registro até a recidiva ou morte por qualquer causa. A sobrevida global (SG) é calculada a partir do momento da randomização ou do registro até a morte por qualquer causa.

DRM positiva definida como valor de DRM $\geq 1 \times 10^{-4}$ e DRM negativa definida como valor de DRM $< 1 \times 10^{-4}$.

^a Anos são calculados como dias entre a data da randomização e a data do evento/censura, divididos por 365,25.

^b O tempo para censura mede o tempo de acompanhamento calculado pela inversão do indicador de status para eventos e censura.

^c As estimativas da razão de risco são obtidas de um modelo de regressão de Cox estratificado na terceira análise interina. Uma razão de risco $< 1,0$ indica uma taxa de óbitos média mais baixa e uma sobrevida mais longa para os pacientes no braço BLINCYTO em relação aos pacientes no braço de SOC.

^d As estimativas da razão de risco são obtidas de um modelo de regressão de Cox estratificado. Uma razão de risco $< 1,0$ indica uma taxa de óbitos média mais baixa e uma sobrevida mais longa para os pacientes no braço BLINCYTO em relação aos pacientes no braço SOC.

^e As estimativas da razão de risco são obtidas de um modelo de regressão de Cox estratificado. Uma razão de risco $< 1,0$ indica uma taxa média de eventos mais baixa e uma sobrevida livre de recidiva mais longa para pacientes no braço BLINCYTO em relação aos pacientes no braço SOC.

^f Os anos são calculados como dias da data de randomização ou registro até a data do evento/censura, divididos por 365,25.

^g As estimativas da razão de risco são obtidas de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado. Uma razão de risco $< 1,0$ indica uma taxa de óbitos média mais baixa e uma sobrevida mais longa para os pacientes no braço BLINCYTO em relação aos pacientes no braço SOC.

^h As estimativas da razão de risco são obtidas de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado. Uma razão de risco $< 1,0$ indica uma taxa média de eventos mais baixa e uma sobrevida livre de recidiva mais longa para pacientes no braço BLINCYTO em relação aos pacientes no braço SOC.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Foram observadas respostas farmacodinâmicas imunes consistentes nos pacientes estudados. Durante a infusão intravenosa contínua ao longo de 4 semanas, a resposta farmacodinâmica foi caracterizada pela ativação e redistribuição inicial das células T, rápida depleção das células B periféricas, e elevação transitória das citocinas.

A redistribuição das células T periféricas (ou seja, adesão das células T ao endotélio dos vasos sanguíneos e/ou a transmigração para os tecidos) ocorreu após o início da infusão de BLINCYTO ou do escalonamento de dose. As contagens de células T inicialmente declinaram dentro de 1 a 2 dias e em seguida voltaram aos valores basais dentro 7 a 14 dias na maioria dos pacientes. O aumento das contagens de células T acima da fase basal (expansão das células T) foi observado em poucos pacientes.

As contagens de células B periféricas diminuíram rapidamente a valores indetectáveis durante o tratamento nas doses ≥ 5 mcg/m²/dia ou ≥ 9 mcg/dia na maioria dos indivíduos. Não foi observada recuperação da contagem de células B periféricas durante o período de 2 semanas sem tratamento com BLINCYTO entre os ciclos de tratamento. Ocorreu depleção incompleta das células B nas doses de 0,5 mcg/m²/dia e 1,5 mcg/m²/dia e em poucos não respondedores em doses mais altas.

As citocinas incluindo IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , e IFN- γ foram medidas, e IL-6, IL-10, e IFN- γ estavam mais elevadas. A elevação transitória das citocinas foi observada nos primeiros 2 dias após o início da infusão de BLINCYTO. As concentrações elevadas de citocinas voltaram ao valor basal dentro de 24 a 48 horas durante a infusão. Nos ciclos de tratamento subsequentes, a elevação das citocinas ocorreu em menos pacientes com menor intensidade em comparação com as 48 horas iniciais do primeiro ciclo de tratamento.

Classe Farmacológica

Molécula bispecífica ativadora das células T (BiTE®).

Mecanismo de Ação

O blinatumomabe é uma molécula bispecífica ativadora de células T (BiTE®) que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas conectando o CD3 no complexo do receptor de células T (TCR) com o CD19 nas células B benignas e malignas. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um *TCR* específico ou de antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do antígeno leucocitário humano (*HLA*) das células-alvo. O blinatumomabe medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias, e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+.

Experiência pós-comercialização

A frequência é fornecida por categoria do CIOMS [por ex., Muito Comum ($\geq 10\%$), Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), Raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), Muito Raro ($< 0,01\%$) e Desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis)].

Reação Adversa	Frequência	Natureza/Gravidade/Seriedade
Distúrbios gastrointestinais		
Pancreatite	Incomum	Foram relatados eventos graves, de risco à vida e fatais*
Distúrbios do sistema nervoso		
Distúrbio do Nervo Craniano**	Incomum	Foram relatados eventos graves
Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes	Desconhecida	Foram relatados eventos graves

* Vide Advertências Especiais e Precauções de Uso

** Grupo de Termos de Alto Nível (HLGT)

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. A imunogenicidade de blinatumomabe foi avaliada usando um imunoensaio de rastreamento com tecnologia de detecção de eletroquimioluminescência (ECL) para a detecção da ligação de anticorpos antiblinatumomabe. Para pacientes cujos soros foram positivos no teste de imunoensaio, foi realizado um ensaio biológico *in vitro* para detectar anticorpos neutralizantes.

Nos estudos clínicos de pacientes adultos tratados com blinatumomabe, menos de 2% tiveram teste positivo para anticorpos antiblinatumomabe. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antiblinatumomabe, a maioria teve atividade neutralizante *in vitro*. A formação de anticorpos antiblinatumomabe pode afetar a farmacocinética de blinatumomabe.

De modo geral, a totalidade das evidências clínicas corrobora com o achado de que os anticorpos antiblinatumomabe não sugerem nenhum impacto clínico sobre a segurança ou a eficácia do blinatumomabe.

Nenhum anticorpo antiblinatumomabe foi detectado em estudos clínicos de pacientes pediátricos com LLA recidiva ou refratária com blinatumomabe.

A detecção da formação de anticorpos antiblinatumomabe é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de formação de anticorpos (incluindo anticorpo neutralizante) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, a manipulação da amostra, o tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes, e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos antiblinatumomabe com a incidência de anticorpos a outros produtos pode não ser correta.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de blinatumomabe parece linear ao longo de uma variação de dose de 5 a 90 mcg/m²/dia (aproximadamente equivalente a 9 a 162 mcg/dia) em pacientes adultos. Após infusão intravenosa contínua, a concentração sérica no estado de equilíbrio dinâmico (C_{ss}) foi alcançada dentro de um dia e permaneceu estável ao longo do tempo. O aumento nos valores médios de C_{ss} foi aproximadamente proporcional à dose na variação testada. Nas doses clínicas de 9 mcg/dia e 28 mcg/dia para o tratamento de LLA recidivada ou refratária, a C_{ss} média (DP) foi de 228 (356) pg/mL e 616 (537) pg/mL, respectivamente.

A farmacocinética de blinatumomabe em pacientes com LLA de células B com DRM positiva foi similar a pacientes com LLA recidivada ou refratária.

A farmacocinética do blinatumomabe na fase de consolidação em adultos com LLA precursora de células B, incluindo pacientes com LLA recém-diagnosticada e primeira recidiva de LLA, foi semelhante à de pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária.

Distribuição

O volume de distribuição médio estimado baseado na fase terminal (V_z) foi de 5,27 (4,37) L com infusão intravenosa contínua de blinatumomabe.

Metabolismo

A via metabólica de blinatumomabe não foi caracterizada. Tal como outras terapias com proteínas, espera-se que blinatumomabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos pelas vias catabólicas.

Eliminação

O clearance sistêmico médio estimado com infusão intravenosa contínua em pacientes recebendo blinatumomabe nos estudos clínicos foi de 3,10 (2,94) L/h. A meia vida média foi de 2,20 (1,34) horas. Quantidades insignificantes de blinatumomabe foram excretadas na urina nas doses clínicas testadas.

Populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do blinatumomabe com base na idade, sexo, raça, etnia, status do cromossomo Philadelphia ou insuficiência hepática leve (bilirrubina total $\leq$ limite superior do normal [LSN] e AST $>$ LSN ou bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) ou moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST).

A área de superfície corporal ($0,4$ a $2,9 \text{ m}^2$) influencia a farmacocinética do blinatumomabe, dando suporte à dosagem com base na ASC em pacientes com peso $< 45 \text{ kg}$.

Pacientes com Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética de blinatumomabe em pacientes com insuficiência renal.

A análise farmacocinética mostrou uma diferença de aproximadamente 2 vezes nos valores médios de clearance de blinatumomabe entre indivíduos com disfunção renal moderada e função renal normal. Visto que foi observada elevada variabilidade intraindividual (CV% até 96,8%), e os valores de *clearance* em indivíduos com insuficiência renal ficaram essencialmente dentro da variação observada em indivíduos com função renal normal, não é esperado impacto da função renal clinicamente significativo na evolução clínica. O efeito da insuficiência renal grave na farmacocinética do blinatumomabe não foi estudado.

Pacientes com Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética utilizando blinatumomabe em pacientes com insuficiência hepática.

O efeito da insuficiência hepática no clearance do blinatumomabe foi avaliado pela análise farmacocinética populacional em pacientes com disfunção hepática leve e moderada em comparação à função hepática normal, usando os critérios definidos pelo National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas no clearance do blinatumomabe entre pacientes com disfunção hepática leve e moderada e pacientes com função normal. O efeito da insuficiência hepática grave na farmacocinética do blinatumomabe não foi estudado.

População Pediátrica

A farmacocinética de blinatumomabe parece linear ao longo de uma variação de dose de 5 a $30 \text{ mcg/m}^2/\text{dia}$ em pacientes pediátricos. Em doses recomendadas de 5 e $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dia}$ para o tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária, os valores de concentração de estado de equilíbrio dinâmico (C_{ss}) média (SD) foram 162 (179) e 533 (392) pg/mL, respectivamente. O volume de distribuição (V_d) estimado médio (SD), o clearance (CL) e a meia-vida terminal ($t_{1/2,z}$) foram $4,14$ ($3,32$) L/ m^2 , $1,65$ ($1,62$) L/h/ m^2 e $2,14$ ($1,44$) horas, respectivamente. A farmacocinética do blinatumomabe na fase de consolidação em pacientes pediátricos com LLA de células precursoras B, incluindo pacientes com LLA de primeira recidiva, foi semelhante à de pacientes pediátricos com LLA recidivada ou refratária.

A farmacocinética do blinatumomabe em pacientes com LLA de células precursoras B primeira recidivada de alto risco foi comparável a de pacientes com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária.

Interações medicamentosas

Os resultados de um teste in vitro em hepatócitos humanos sugerem que o blinatumomabe não afetou a atividade das enzimas do CYP450. A elevação temporária das citocinas pode afetar a atividade das enzimas do CYP450. Com base nos modelos farmacocinéticos baseados fisiologicamente (PBPK), o efeito da elevação temporária das citocinas sobre a atividade das enzimas do CYP450 é inferior a 30%, com duração inferior a uma semana; o efeito sobre as exposições a substratos CYP450 sensíveis são menores que 2 vezes. Assim, a elevação das citocinas mediada por blinatumomabe parece ter um baixo potencial de interação medicamentosa clinicamente significativa.

Dados de Segurança Pré-Clínica/Toxicologia não Clínica

O blinatumomabe apresenta reação cruzada apenas no chimpanzé. Consequentemente, os dados de segurança pré-clínica com blinatumomabe são limitados. Uma molécula substituta murina com atividade biológica semelhante em camundongos foi desenvolvida para uso em testes não clínicos. Dados de estudos de duração de até 13 semanas com a molécula substituta murina em camundongos revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo liberação de citocinas, redução nas contagens de leucócitos, depleção de células B, reduções nas células T, e redução da celularidade em tecidos linfoides. Estas alterações foram revertidas após a cessação do tratamento.

Mutagenicidade

Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade com blinatumomabe; contudo, não é esperado que blinatumomabe altere o DNA ou os cromossomos.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com blinatumomabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade

BLINCYTO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a BLINCYTO ou a qualquer componente da formulação do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos Neurológicos, incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)

Eventos neurológicos, incluindo ICANS, foram observados em pacientes recebendo BLINCYTO. Entre os pacientes que apresentaram um evento neurológico, o tempo mediano até o primeiro evento esteve dentro das primeiras duas semanas de tratamento com BLINCYTO e a maioria dos eventos se resolveu. Em raros casos, um evento neurológico levou à descontinuação do tratamento. Eventos neurológicos de Grau 3 ou superior (grave ou que ameace a vida) após o início da administração de BLINCYTO incluíram encefalopatia, convulsões, distúrbios da fala, perturbações da consciência, confusão e desorientação, e distúrbios de coordenação e de equilíbrio. Alguns eventos foram relatados com um desfecho fatal.

Há experiência limitada com BLINCYTO em pacientes com LLA ativa no sistema nervoso central (SNC) ou uma história de eventos neurológicos. Os pacientes com uma história ou presença de patologia do SNC clinicamente relevante foram excluídos dos estudos clínicos. Pacientes com síndrome de Down podem ter um risco maior de convulsões com a terapia com BLINCYTO; considere a profilaxia de convulsões antes do início do BLINCYTO para esses pacientes.

Pacientes recebendo BLINCYTO devem ser clinicamente monitorados para sinais e sintomas de eventos neurológicos, incluindo ICANS. O manejo desses sinais e sintomas pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO e/ou o tratamento com corticosteroides, vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Infecções

Pacientes com LLA são imunocomprometidos e consequentemente têm maior risco de infecções graves. Em pacientes recebendo BLINCYTO, foram observadas infecções graves, incluindo sepse, pneumonia, bacteremia, infecções oportunistas, e infecções no local do cateter, algumas das quais que ameaçam a vida ou fatais. Há experiência limitada com BLINCYTO em pacientes com uma infecção ativa não controlada.

Monitore os pacientes para sinais e sintomas de infecção e trate adequadamente. Vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

BLINCYTO deve ser preparado por profissionais treinados adequadamente em manipulações assépticas e em misturas de drogas oncológicas. A técnica asséptica deve ser estritamente observada durante a preparação da solução para infusão e ao realizar os cuidados com o cateter de rotina. Vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Síndrome de Liberação de Citocinas

A síndrome de liberação de citocinas (SLC), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi relatada em pacientes recebendo BLINCYTO.

Eventos adversos sérios que podem ser associados com a SLC incluíram pirexia, astenia, cefaleia, hipotensão, aumento da bilirrubina total, e náusea; esses eventos raramente levaram à descontinuação de BLINCYTO. Em alguns casos, foram relatadas coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome de permeabilidade capilar (SPC), e histiocitose hemofagocítica/síndrome da ativação do macrófago (LHH/SAM) no cenário da SLC. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas desses eventos.

Para mitigar o risco de SLC, é importante iniciar BLINCYTO (ciclo 1, dias 1 a 7) na dose inicial recomendada na Tabela 12. O manejo de eventos de SLC pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Reações à infusão

As reações à infusão podem ser clinicamente indistinguíveis de manifestações da síndrome de liberação de citocinas (SLC) vide **“REAÇÕES ADVERSAS”**.

Os pacientes devem ser observados de perto para reações à infusão, especialmente durante a primeira infusão do primeiro ciclo, e tratados adequadamente. O manejo das reações à infusão pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO. Vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Síndrome de Lise Tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi observada em pacientes recebendo BLINCYTO.

Medidas profiláticas adequadas incluindo hidratação devem ser usadas para a prevenção da SLT durante o tratamento com BLINCYTO. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas da SLT. O manejo desses eventos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Neutropenia e Neutropenia Febril

Neutropenia e neutropenia febril, incluindo casos que ameaçam a vida, foram observadas em pacientes recebendo BLINCYTO. Monitore os parâmetros laboratoriais (incluindo, mas não limitando a contagem das células brancas do sangue e contagem absoluta de neutrófilos) durante a infusão de BLINCYTO e trate adequadamente.

Erros de Medicação

Foram observados erros de medicação no tratamento com BLINCYTO. É muito importante que as instruções para a preparação (incluindo a mistura) e administração sejam rigorosamente seguidas para minimizar erros de medicação (incluindo subdosagem e superdosagem) vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Elevação das Enzimas Hepáticas

O tratamento com BLINCYTO foi associado com elevações transitórias nas enzimas hepáticas. A maioria desses eventos foi observada dentro da primeira semana do início de BLINCYTO e não necessitou interrupção ou descontinuação de BLINCYTO.

Monitore a alanina aminotransferase (ALT), o aspartato aminotransferase (AST), a gama-glutamil transferase (GGT), e a bilirrubina total do sangue antes do início e durante o tratamento com BLINCYTO.

Pancreatite

Pancreatite, de risco à vida ou fatal, foi relatada em pacientes recebendo BLINCYTO em estudos clínicos e na configuração pós-comercialização. A terapia com altas doses de esteroides pode ter contribuído, em alguns casos, para a pancreatite.

Avaliação de pacientes que desenvolveram sinais e sintomas de pancreatite. O manejo da pancreatite pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Leucoencefalopatia

Foram observadas alterações nas imagens da ressonância magnética (RM) de crânio mostrando leucoencefalopatia em pacientes recebendo BLINCYTO, especialmente em pacientes com tratamento anterior com irradiação craniana e quimioterapia antileucêmicas (incluindo metotrexato em dose sistêmica elevada ou citarabina intratecal). A significância clínica dessas alterações de imagem é desconhecida.

Recidiva com CD19 negativo

A perda da expressão de CD19 em casos de recidiva de LLA de células precursoras de linhagem B foi notificada em pacientes que receberam BLINCYTO em estudos clínicos e na fase pós comercialização. BLINCYTO não é recomendado para pacientes com doença CD19 negativo, incluindo aqueles que tiveram recidiva com doença negativa para CD19 após a terapia anti-CD19. Deve ser dada especial atenção à avaliação da expressão de CD19 ao examinar a medula óssea.

Conversão da linhagem de LLA para Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

A conversão da linhagem de LLA para LMA foi notificada em pacientes que receberam BLINCYTO em estudos clínicos e na fase pós comercialização. Pacientes com anormalidades imunofenotípicas e/ou citogenéticas no diagnóstico inicial de LLA de células precursoras de linhagem B devem ser monitorados rigorosamente quanto à presença de LMA por estarem predispostos à conversão de linhagem para LMA.

Interações com Outros Medicamentos e Outras Formas de Interação

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com BLINCYTO. Não é esperado que BLINCYTO afete as atividades das enzimas do CYP450 vide “**Propriedades farmacocinéticas**”.

Imunização

A segurança da imunização com vacinas com vírus vivos durante ou após a terapia com BLINCYTO não foi estudada. A vacinação com vacinas com vírus vivos não é recomendada por pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com BLINCYTO, durante o tratamento e até a recuperação dos linfócitos B até os valores normais após o último ciclo de BLINCYTO.

Precauções Especiais

Gravidez

A segurança e a eficácia de BLINCYTO em mulheres grávidas não foram estabelecidas. Em um estudo de toxicidade conduzido em camundongos usando uma molécula substituta murina, não houve indicação de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. As depleções esperadas das células B e T foram observadas nas camundongas grávidas, mas os efeitos hematológicos não foram avaliados nos fetos.

Estudos com animais nem sempre são preditivos da resposta humana. Portanto, não é conhecido se BLINCYTO pode causar dano ao feto quando administrado a uma mulher grávida e BLINCYTO deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto.

Mulheres que podem engravidar devem usar anticoncepcionais durante e por pelo menos 48 horas após o tratamento com BLINCYTO.

Devido ao potencial de depleção dos linfócitos B em lactentes após a exposição a BLINCYTO durante a gravidez, os linfócitos B do lactente devem ser monitorados antes de iniciar a administração de vacinas com vírus vivos. Vacinas com vírus vivos podem ser administradas quando os linfócitos B estiverem dentro do intervalo normal.

Categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não é conhecido se os ingredientes no BLINCYTO passam para o leite materno. Em função do potencial de BLINCYTO em causar efeitos adversos em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante e por pelo menos 48 horas após o tratamento com BLINCYTO.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos de BLINCYTO sobre a fertilidade. Não houve efeitos sobre os órgãos reprodutivos do rato macho ou fêmea nos estudos de toxicidade de 13 semanas com a molécula substituta murina.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia do BLINCYTO em pacientes pediátricos com menos de 1 mês de idade não foram estabelecidas para nenhuma indicação (veja item 1. INDICAÇÕES).

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células precursoras de linhagem B com Doença Residual Mínima (DRM) positiva:

A segurança e eficácia do BLINCYTO para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células precursoras de linhagem B positiva para CD19, em primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) maior ou igual a 0,1%, foram estabelecidas em pacientes pediátricos com um mês de idade ou mais. O uso do BLINCYTO é suportado por evidências de dois estudos randomizados e controlados (Estudo AALL1331, NCT02101853 e Estudo 20120215, NCT02393859) (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) em pacientes pediátricos com LLA de células precursoras de linhagem B em primeira recaída. Ambos os estudos incluíram pacientes pediátricos com LLA precursor B-células positiva para DRM. Os estudos incluíram pacientes pediátricos tratados com BLINCYTO nas seguintes faixas etárias: 6 lactentes (1 mês até menos de 2 anos), 165 crianças (2 anos até menos de 12 anos) e 70 adolescentes (12 anos até menos de 17 anos).

Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos tratados com BLINCYTO foram semelhantes em tipo às observadas em pacientes adultos com LLA positivo para DRM (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS), e nenhuma diferença na segurança foi observada entre os diferentes subgrupos etários pediátricos.

LLA de células precursoras de linhagem B em Recorrente ou Refratária:

A segurança e eficácia do BLINCYTO foram estabelecidas em pacientes pediátricos com um mês de idade ou mais com LLA de células precursoras de linhagem B recorrente ou refratário. O uso do BLINCYTO é suportado por um estudo de braço único em pacientes pediátricos com LLA de células precursoras de linhagem B recorrente ou refratário. Este estudo incluiu pacientes pediátricos nas seguintes faixas etárias: 10 lactentes (1 mês até menos de 2 anos), 40 crianças (2 anos até menos de 12 anos) e 20 adolescentes (12 anos até menos de 18 anos). Nenhuma diferença na eficácia foi observada entre os diferentes subgrupos etários (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Em geral, as reações adversas em pacientes pediátricos tratados com BLINCYTO para LLA recorrente ou refratário foram semelhantes em tipo às observadas em pacientes adultos com LLA de células precursoras de linhagem B recorrente ou refratário [veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS]. As reações adversas observadas com maior frequência ($\geq 10\%$ de diferença) na população pediátrica em comparação com a população adulta foram febre (80% vs. 61%), hipertensão (26% vs. 8%), anemia (41% vs. 24%), reação relacionada à infusão (49% vs. 34%), trombocitopenia (34% vs. 21%), leucopenia (24% vs. 11%) e aumento de peso (17% vs. 6%). Em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade (lactentes) com LLA recorrente ou refratário, a incidência de toxicidades neurológicas não foi significativamente diferente das demais faixas etárias, mas suas manifestações foram diferentes; os únicos termos de eventos relatados foram agitação, dor de cabeça, insônia, sonolência e irritabilidade. Lactentes também apresentaram uma incidência aumentada de hipocalcemia (50%) em comparação com outras coortes pediátricas (15-20%) ou adultos (17%).

LLA de células precursoras de linhagem B na Fase de Consolidação

A segurança e eficácia do BLINCYTO para o tratamento de LLA precursor B-células negativa para o cromossomo Filadélfia na fase de consolidação foram estabelecidas em pacientes pediátricos com um mês de idade ou mais. O uso do BLINCYTO para esta indicação é suportado por extrapolação de um estudo randomizado controlado em adultos (Estudo E1910, NCT02003222) e evidências de dois estudos randomizados e controlados em pacientes pediátricos (Estudo 20120215 e Estudo AALL1331) (veja itens 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Idosos

Em geral, a segurança e a eficácia foram similares entre os pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) e os pacientes com idade inferior a 65 anos tratados com BLINCYTO. Contudo, os pacientes idosos podem ser mais suscetíveis a eventos neurológicos sérios, como distúrbio cognitivo, encefalopatia e confusão.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética utilizando BLINCYTO em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética utilizando BLINCYTO em pacientes com insuficiência renal vide “**Propriedades farmacocinéticas**”.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de BLINCYTO sobre a capacidade de dirigir e de operar máquinas. Contudo, devido ao potencial para eventos neurológicos, os pacientes recebendo BLINCYTO devem abster-se de dirigir, envolver-se em ocupações perigosas ou atividades como operar maquinário pesado ou potencialmente perigoso enquanto BLINCYTO estiver sendo administrado. Os pacientes devem ser alertados de que podem apresentar eventos neurológicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os resultados de um teste *in vitro* nos hepatócitos de seres humanos sugerem que blinatumomabe não afetou a atividade das enzimas do CYP450.

A elevação temporária das citocinas pode afetar a atividade das enzimas do CYP450. Com base nos modelos farmacocinéticos baseados fisiologicamente (PBPK), o efeito da elevação temporária das citocinas sobre a atividade das enzimas do CYP450 é inferior a 30%, com duração inferior a uma semana; o efeito sobre as exposições a substratos CYP450 sensíveis são menores que 2 vezes. Assim, a elevação das citocinas mediada por blinatumomabe parece ter um baixo potencial de interação medicamentosa clinicamente significativa.

7. CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Incompatibilidades

BLINCYTO é compatível com bolsas de infusão/bomba de poliolefina, PVC não dietilhexilftalato (sem DEHP), ou de etil vinil acetato (EVA).

Frasco de BLINCYTO: manter sob refrigeração (2°C a 8°C).

Frasco de Solução Estabilizante IV: manter sob refrigeração (2°C a 8°C).

Prazo de validade: 60 meses.

Tabela 14. Requisitos de Armazenamento para BLINCYTO e para a Solução Estabilizante IV

Tempo máximo de armazenamento para frasco de BLINCYTO liofilizado e para a Solução Estabilizante IV*	Tempo máximo de armazenamento do frasco de BLINCYTO reconstituído*		Tempo máximo de armazenamento (incluindo tempo de infusão) da bolsa IV preparada contendo Solução para Infusão de BLINCYTO	
30°C	30°C	Refrigerado 2°C a 8°C	30°C	Refrigerado 2°C a 8°C
8 horas	4 horas	24 horas	96 horas [†]	10 dias [†]

* Enquanto armazenado, proteger os frascos de BLINCYTO e da Solução Estabilizante IV da luz.

† Se a bolsa IV contendo a solução de BLINCYTO para infusão não for administrada dentro dos prazos e temperaturas indicados, ela deverá ser descartada; não deve ser refrigerada novamente.

Precauções Especiais para Armazenamento

Enquanto armazenado, proteger os frascos de BLINCYTO e de Solução Estabilizante IV da luz. Não congelar.

Armazenar e transportar a bolsa IV preparada contendo solução para infusão de BLINCYTO em 2°C a 8°C. Enviar na embalagem que foi validada para manter a temperatura dos conteúdos em 2°C a 8°C. Não congelar.

Natureza e Conteúdo do Recipiente

Tamanho da embalagem: 1 frasco de BLINCYTO e 1 frasco de Solução Estabilizante IV.

Cada embalagem de BLINCYTO contém:

- BLINCYTO fornecido em um frasco de uso único como um pó liofilizado branco a esbranquiçado, estéril, sem conservantes, (38,5 mcg/frasco) e;
- Solução Estabilizante IV fornecida em um frasco de vidro de 10 mL de uso único como uma solução clara, incolor a ligeiramente amarela, estéril, sem conservantes.

Não usar a Solução Estabilizante IV para reconstituir BLINCYTO.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária

Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização.

As bolsas de infusão de BLINCYTO devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas, ou 96 horas.

Dosagem

BLINCYTO é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas) livres de tratamento. Os pacientes podem receber 2 ciclos de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação com BLINCYTO.

Terapia de manutenção de até 4 ciclos adicionais pode ser utilizada seguindo o tratamento de consolidação.

Ver Tabela 15 para a dose diária recomendada por peso do paciente. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para pacientes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a área de superfície corporal (ASC).

Tabela 15. Dosagem Recomendada de BLINCYTO para Tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária

Ciclo	Peso do Paciente	Peso do Paciente
	Maior ou Igual a 45 kg (dose fixa)	Menos de 45 kg (dose baseada na ASC)
Ciclo de Indução 1		

Ciclo	Peso do Paciente Maior ou Igual a 45 kg (dose-fixa)	Peso do Paciente Menos de 45 kg (dose baseada na ASC)
Dias 1-7	9 mcg/dia	5 mcg/m ² /dia (não exceda 9 mcg/dia)
Dias 8-28	28 mcg/dia	15 mcg/m ² /day (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
<u>Ciclo de Indução 2</u>		
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m ² /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
<u>Ciclos de Consolidação 3-5</u>		
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m ² /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
<u>Terapia de Manutenção Contínua 6-9</u>		
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m ² /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-84	Intervalo de 56 dias livres de tratamento	Intervalo de 56 dias livres de tratamento

Recomendações de Pré-Medicação e Medicação Adicional

Quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com BLINCYTO para prevenir a recidiva da LLA no sistema nervoso central.

As recomendações de pré-medicação adicional são as seguintes:

Grupo de Paciente	Pré-medicação
Adultos	Pré-medicar com 20 mg de dexametasona, via intravenosa, 1 hora antes da primeira dose de BLINCYTO de cada ciclo.
Pediátricos	Pré-medicar com 10 mg/m ² de dexametasona (não exceda 20 mg), via oral ou intravenosa, 6 a 12 horas antes do início de BLINCYTO (Dia 1 do ciclo 1), seguido de pré-medicação com 5 mg/m ² de dexametasona, via oral ou intravenosa, 30 minutos antes do início de BLINCYTO (Dia 1 do ciclo 1).

Tratamento da LLA de células B DRM positiva

Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 3 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização.

As bolsas de infusão de BLINCYTO devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas.

Dosagem

BLINCYTO é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas). Os pacientes podem receber 1 ciclo de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação com BLINCYTO.

Ver Tabela 16 para a dose diária recomendada.

Tabela 16. Dose Recomendada de BLINCYTO Para Tratamento da LLA linhagem B com DRM positiva

Peso do Paciente	Ciclo (s) de Tratamento	
	Dias 1-28	Dias 29-42
Maior ou igual a 45 kg (dose fixa)	28 mcg/dia	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
Menos de 45 kg (dose baseada na ASC)	15 mcg/m ² /dia (não exceda 28 mcg/dia)	Intervalo de 14 dias livres de tratamento

Recomendações de Pré-Medicação e Medicação Adicional

Quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com BLINCYTO para prevenir a recidiva da LLA no sistema nervoso central.

Grupo do Paciente	Pré-medicação
Adultos	Pré-medicação com 100 mg de prednisona intravenosa ou equivalente (exemplo dexametasona 16 mg) 1 hora antes da primeira dose de cada ciclo de BLINCYTO.

Tratamento Pré-fase para Pacientes com Elevada Carga Tumoral

Para pacientes com ≥ 50% de blastos leucêmicos na medula óssea ou > 15.000/microlitros nas contagens de blastos leucêmicos do sangue periférico tratar com dexametasona (não exceder 24 mg/dia).

Tratamento da LLA de células precursoras B na Fase de Consolidação

Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 3 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se a supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização.

As bolsas de infusão de BLINCYTO devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas.

Dosagem

BLINCYTO é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas) livres de tratamento. Os pacientes podem receber até 4 ciclos do tratamento de consolidação com BLINCYTO.

Ver Tabela 18 para a dose diária recomendada por peso do paciente. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para pacientes com peso inferior a 45 kg, a dose é calculada utilizando a área de superfície corporal (ASC) do paciente.

Tabela 18. Dose recomendada de BLINCYTO para LLA de células precursoras B na Fase de Consolidação

Ciclo de consolidação de BLINCYTO (Ciclos 1 a 4)	Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg (Dose fixa)	Pacientes com peso inferior a 45 kg (Dose baseada na ASC)
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m ² /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento

Recomendações de pré-medicação e medicação adicional

Quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com Blincyto para prevenir a recidiva da LLA no sistema nervoso central.

As recomendações de pré-medicação adicional são as seguintes:

Grupo de Pacientes	Pré-medicação
Adultos	Pré-medicação com 20 mg de dexametasona, via intravenosa, 1 hora antes da primeira dose de BLINCYTO de cada ciclo.
Pediátrico	Pré-medicação com 5 mg/m ² de dexametasona até máxima de 20 mg, antes da primeira dose de BLINCYTO no primeiro ciclo e ao reiniciar uma infusão após uma interrupção de 4 horas ou mais no primeiro ciclo.

Ajustes de Dose

Se a interrupção após um evento adverso não for superior a 7 dias, continue o mesmo ciclo até um total de 28 dias de infusão, incluindo os dias antes e após a interrupção naquele ciclo. Se a interrupção devido a um evento adverso for superior a 7 dias, inicie um novo ciclo.

Toxicidade	Grau*	Pacientes com peso igual 45 kg ou mais	Pacientes com peso inferior a 45 kg
Síndrome de Liberação de Citocina (SLC)	Grau 3	Interrompa BLINCYTO até resolução, então reinicie BLINCYTO a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.	Interrompa BLINCYTO até resolução, então reinicie BLINCYTO a 5 mcg/m ² /dia. Aumente para 15 mcg/m ² /dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.
	Grau 4	Descontinue BLINCYTO permanentemente.	
Eventos Neurológicos, incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)	Convulsão	Descontinue BLINCYTO permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.	
	ICANS grau 2	Considere a administração de corticosteroides e/ou a realização de outras ações, conforme clinicamente indicado.	
	Eventos neurológicos, incluindo ICANS Grau 3	Interrompa BLINCYTO até que o evento neurológico seja no máximo Grau 1 (leve) e por pelo menos 3 dias, então reinicie BLINCYTO a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Para o reinício, pré-medique com 24 mg de dexametasona com redução gradual em 4 dias. Como profilaxia secundária, considere medicação anticonvulsivante apropriada. Se a toxicidade ocorreu a 9 mcg/dia, ou se a toxicidade levar mais de 7 dias para se resolver, descontinue BLINCYTO permanentemente.	Interrompa BLINCYTO até que o evento neurológico seja no máximo Grau 1 (leve) e por pelo menos 3 dias, então reinicie BLINCYTO a 5 mcg/m ² /dia. Aumente para 15 mcg/m ² /dias após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Considere medicação anticonvulsivante apropriada. Se a toxicidade ocorreu a 5 mcg/m ² /dia, ou se a toxicidade levar mais de 7 dias para se resolver, descontinue BLINCYTO permanentemente.
		No caso de ICANS, administre corticosteroides e faça o manejo de acordo com as diretrizes práticas atuais	
Outras Reações Adversas Clinicamente Relevantes	Grau 3 (Excluindo infecções)	Interrompa BLINCYTO até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve), então reinicie BLINCYTO a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias se a toxicidade não recidivar.	Interrompa BLINCYTO até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve), então reinicie BLINCYTO a 5 mcg/m ² /dia. Aumente para 15 mcg/m ² /dia após 7 dias se a toxicidade não recidivar.
	Grau 4	Considere a descontinuação de BLINCYTO permanentemente.	

* Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE). Grau 3 é grave, e Grau 4 é de risco à vida.

Preparação Especial e Considerações

É muito importante que as instruções para a preparação (incluindo mistura) e administração fornecidas nesta seção sejam rigorosamente seguidas para minimizar os erros de medicação (incluindo subdosagem e superdosagem) vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Troca da Bolsa IV

A bolsa intravenosa deve ser trocada por um profissional de saúde por razões de esterilidade.

O BLINCYTO pode ser infundido durante 24 horas (sem conservantes), 48 horas (sem conservantes), 72 horas (sem conservantes) e 96 horas (sem conservantes). A escolha entre 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas para a duração da infusão deve ser feita pelo médico, considerando a frequência das trocas da bolsa de infusão e o peso do paciente.

Para preparação, reconstituição e administração de BLINCYTO:

- Vide “**Administração**” para infusão durante 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas utilizando cloreto de sódio 0,9%.

Preparação Asséptica

Observe rigorosamente a técnica asséptica ao preparar a solução para infusão visto que os frascos de BLINCYTO não contêm conservantes antimicrobianos. Para evitar a contaminação acidental, prepare BLINCYTO de acordo com as normas de assepsia incluindo, mas não se limitando a:

- Preparar em uma capela de fluxo laminar ou câmara de segurança biológica utilizando precauções padrão para o manuseio seguro de agentes intravenosos.

- Garantir que a área de mistura possui especificações ambientais adequadas, confirmadas por monitoramento periódico.
- Garantir que o pessoal seja apropriadamente treinado em manipulações assépticas e mistura de medicamentos oncológicos.
- Garantir que o pessoal use vestuário de proteção apropriado e luvas.
- Garantir que as luvas e as superfícies estejam desinfetadas.

Conteúdo da embalagem

Uma embalagem de BLINCYTO inclui 1 frasco de BLINCYTO e 1 frasco de Solução Estabilizante IV.

- **Não use a de Solução Estabilizante IV para reconstituição de BLINCYTO.** A Solução Estabilizante IV é fornecida com a embalagem BLINCYTO e é utilizada para revestir a bolsa intravenosa antes da adição de BLINCYTO reconstituído para evitar a aderência de BLINCYTO às bolsas intravenosas e no equipo intravenoso.
- Mais de 1 embalagem de BLINCYTO pode ser necessária para preparar a dose recomendada.

Informação de Incompatibilidade

BLINCYTO é incompatível com bolsas de dietilhexilftalato (DEHP) devido a possibilidade de formação de partículas que levam a turbidez da solução.

- Use bolsas de infusão/cassetes de bomba de poliolefina, PVC livre de DEHP, ou etil vinil acetato (EVA);
- Use equipos intravenosos de poliolefina, PVC livre de DEHP, ou EVA.

Preparação e administração de BLINCYTO como infusão por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas

Reconstitua o frasco de BLINCYTO em água estéril para injetáveis sem conservantes. Não reconstitua os frascos de BLINCYTO com a solução estabilizante IV.

Para preencher o equipo, use apenas a solução na bolsa que contém a solução final preparada de BLINCYTO para infusão. Não preencha com cloreto de sódio 0,9%.

Reconstituição de BLINCYTO para infusão por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas

- Determine o número de frascos de BLINCYTO necessários para a dose e a duração da infusão.
- Reconstitua cada frasco de BLINCYTO usando **3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes**, direcionando a água ao longo das paredes do frasco de BLINCYTO e não diretamente no pó liofilizado. A concentração resultante para cada frasco de BLINCYTO é de 12,5 mcg/mL.
 - **Não** reconstitua os frascos de BLINCYTO com a solução estabilizante IV.
- **Homogenize suavemente o conteúdo para evitar o excesso de espuma.**
 - **Não agite.**
- **Inspecione visualmente a solução reconstituída para matéria particulada e descoloração durante a reconstituição e antes da infusão.** A solução resultante deve ser clara a discretamente opalescente, incolor a discretamente amarela.
 - **Não utilize se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**

Preparação da Bolsa de Infusão de BLINCYTO para 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas de infusão

Verifique a dose prescrita e a duração da infusão para cada bolsa de infusão de BLINCYTO. Para minimizar erros, **utilize os volumes específicos descritos nas Tabela 19 e 20 para preparar a bolsa de infusão de BLINCYTO.**

- Tabela 19 para pacientes com peso igual ou superior a 45 kg
 - Tabela 20 para pacientes com peso inferior a 45 kg
1. **Adicione assepticamente 270 mL de cloreto de sódio 0,9% à bolsa intravenosa vazia.** Se utilizar uma bolsa intravenosa preenchida, o volume da bolsa intravenosa deve ser de 270 mL, incluindo qualquer excedente da bolsa intravenosa. Os cálculos das doses de BLINCYTO fornecidos nas tabelas 14 e 15 baseiam-se no volume inicial de 270 mL de cloreto de sódio 0,9%.
 2. **Transfira assepticamente 5,5 mL de Solução Estabilizante IV à bolsa intravenosa que contém cloreto de sódio 0,9%.** Misture gentilmente o conteúdo da bolsa para evitar espuma. Descarte o frasco que contém a Solução Estabilizante IV não utilizada.
 3. **Transfira assepticamente o volume necessário da solução de BLINCYTO reconstituído para a bolsa intravenosa que contém cloreto de sódio 0,9% e a Solução Estabilizante IV.** Misture gentilmente o conteúdo da bolsa para evitar espuma.
 - Consulte a Tabela 19 para pacientes com peso igual ou superior a 45 kg para o volume específico de BLINCYTO reconstituído.
 - Consulte a Tabela 20 para pacientes com peso igual ou inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) para o volume específico de BLINCYTO reconstituído.
 - Descarte o frasco que contém BLINCYTO não utilizado.
 4. Em condições assépticas, prenda o equipo intravenoso à bolsa intravenosa com o filtro em linha estéril de 0,2 micra.
 - Garanta que o equipo intravenoso seja compatível com a bomba de infusão.
 5. Remova o ar da bolsa intravenosa. Isto é particularmente importante para o uso com uma bomba de infusão ambulatoria. **Preencha o equipo intravenoso apenas com a solução da bolsa que contém a solução final preparada de BLINCYTO para infusão.**
 6. Armazene sob refrigeração a 2°C a 8°C se não utilizado imediatamente (vide “Precauções Especiais para Armazenamento”).

Tabela 19. Para Pacientes com Peso Maior ou Igual a 45 kg: Volumes para adicionar à Bolsa intravenosa

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)			270 mL	
Solução Estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)			5,5 mL	
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	BLINCYTO Reconstituído	
			Volume	Frascos
24 horas	9 mcg/dia	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/dia	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/dia	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/dia	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/dia	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/dia	3,3 mL/hora	8 mL	3

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)			270 mL	
Solução Estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)			5,5 mL	
96 horas	9 mcg/dia	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/dia	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabela 20. Para Pacientes com Peso Inferior a 45 kg: Volumes para adicionar à bolsa intravenosa

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)				270 mL	
Solução estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)				5,5 mL	
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	ASC (m²)	BLINCYTO Reconstituído	
				Volume	Frascos
24 horas	5 mcg/m²/dia	10 mL/hora	1,5 a 1,59	0,7 mL	1
			1,4 a 1,49	0,66 mL	1
			1,3 a 1,39	0,61 mL	1
			1,2 a 1,29	0,56 mL	1
			1,1 a 1,19	0,52 mL	1
			1 a 1,09	0,47 mL	1
			0,9 a 0,99	0,43 mL	1
			0,8 a 0,89	0,38 mL	1
			0,7 a 0,79	0,33 mL	1
			0,6 a 0,69	0,29 mL	1
			0,5 a 0,59	0,24 mL	1
			0,4 a 0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 mcg/m²/dia	10 mL/hora	1,5 a 1,59	2,1 mL	1
			1,4 a 1,49	2 mL	1
			1,3 a 1,39	1,8 mL	1
			1,2 a 1,29	1,7 mL	1
			1,1 a 1,19	1,6 mL	1
			1 a 1,09	1,4 mL	1
			0,9 a 0,99	1,3 mL	1
			0,8 a 0,89	1,1 mL	1
			0,7 a 0,79	1 mL	1
			0,6 a 0,69	0,86 mL	1
			0,5 a 0,59	0,72 mL	1
			0,4 a 0,49	0,59 mL	1

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)				270 mL	
Solução estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)				5,5 mL	
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	ASC (m ²)	BLINCYTO Reconstituído	
				Volume	Frascos
48 horas	5 mcg/m ² /dia	5 mL/hora	1,5 a 1,59	1,4 mL	1
			1,4 a 1,49	1,3 mL	1
			1,3 a 1,39	1,2 mL	1
			1,2 a 1,29	1,1 mL	1
			1,1 a 1,19	1 mL	1
			1 a 1,09	0,94 mL	1
			0,9 a 0,99	0,85 mL	1
			0,8 a 0,89	0,76 mL	1
			0,7 a 0,79	0,67 mL	1
			0,6 a 0,69	0,57 mL	1
			0,5 a 0,59	0,48 mL	1
48 horas	15 mcg/m ² /dia	5 mL/hora	0,4 a 0,49	0,39 mL	1
			1,5 a 1,59	4,2 mL	2
			1,4 a 1,49	3,9 mL	2
			1,3 a 1,39	3,7 mL	2
			1,2 a 1,29	3,4 mL	2
			1,1 a 1,19	3,1 mL	2
			1 a 1,09	2,8 mL	1
			0,9 a 0,99	2,6 mL	1
			0,8 a 0,89	2,3 mL	1
			0,7 a 0,79	2 mL	1
			0,6 a 0,69	1,7 mL	1
72 horas	5 mcg/m ² /dia	3,3 mL/hora	0,5 a 0,59	1,4 mL	1
			0,4 a 0,49	1,2 mL	1
			1,5 a 1,59	2,1 mL	1
			1,4 a 1,49	2 mL	1
			1,3 a 1,39	1,8 mL	1
			1,2 a 1,29	1,7 mL	1
			1,1 a 1,19	1,6 mL	1
			1 a 1,09	1,4 mL	1
			0,9 a 0,99	1,3 mL	1
			0,8 a 0,89	1,1 mL	1
			0,7 a 0,79	1 mL	1
72 horas	15 mcg/m ² /dia	3,3 mL/hora	0,6 a 0,69	0,86 mL	1
			0,5 a 0,59	0,72 mL	1
			0,4 a 0,49	0,59 mL	1
			1,5 a 1,59	6,3 mL	3
			1,4 a 1,49	5,9 mL	3
			1,3 a 1,39	5,5 mL	2
			1,2 a 1,29	5,1 mL	2
			1,1 a 1,19	4,7 mL	2
			1 a 1,09	4,2 mL	2
			0,9 a 0,99	3,8 mL	2
			0,8 a 0,89	3,4 mL	2
96 horas	5 mcg/m ² /dia	2,5 mL/hora	0,7 a 0,79	3 mL	2
			0,6 a 0,69	2,6 mL	1
			0,5 a 0,59	2,2 mL	1
			0,4 a 0,49	1,8 mL	1
			1,5 a 1,59	2,8 mL	1
			1,4 a 1,49	2,6 mL	1
			1,3 a 1,39	2,4 mL	1
			1,2 a 1,29	2,3 mL	1
			1,1 a 1,19	2,1 mL	1
			1 a 1,09	1,9 mL	1
			0,9 a 0,99	1,7 mL	1
96 horas	15 mcg/m ² /dia	2,5 mL/hora	0,8 a 0,89	1,5 mL	1
			0,7 a 0,79	1,3 mL	1
			0,6 a 0,69	1,2 mL	1
			0,5 a 0,59	0,97 mL	1
			0,4 a 0,49	0,78 mL	1
			1,5 a 1,59	8,4 mL	3
96 horas	15 mcg/m ² /dia	2,5 mL/hora	1,4 a 1,49	7,9 mL	3
			1,3 a 1,39	7,3 mL	3
			1,2 a 1,29	6,8 mL	3
			1,1 a 1,19	6,2 mL	3
			1 a 1,09	5,7 mL	3

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)				270 mL	
Solução estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)				5,5 mL	
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	ASC (m ²)	BLINCYTO Reconstituído	
				Volume	Frascos
			0,9 a 0,99	5,1 mL	2
			0,8 a 0,89	4,6 mL	2
			0,7 a 0,79	4 mL	2
			0,6 a 0,69	3,4 mL	2
			0,5 a 0,59	2,9 mL	2
			0,4 a 0,49	2,3 mL	1

Preparação da Solução para Infusão de BLINCYTO usando um cassete de 250 mL

Verifique a dose prescrita e a duração da infusão para cada cassete de BLINCYTO. Para minimizar os erros, use os volumes específicos descritos nas Tabelas 21 a 23 para preparar o cassete de BLINCYTO.

- Tabela 21 para pacientes com peso maior ou igual a 45 kg
 - Tabelas 22 e 23 para pacientes com peso inferior a 45 kg
1. Transfira assepticamente cloreto de sódio 0,9% para o cassete. O volume a ser transferido deve ser de 250 mL menos 5 mL de solução estabilizante IV e menos o volume de BLINCYTO reconstituído a ser adicionado. Por exemplo, para um cassete que administrará 9 mcg/dia durante 96 horas, coloque 242 mL de cloreto de sódio 0,9% no cassete (250 mL menos 5 mL de solução estabilizante IV menos 3 mL de BLINCYTO reconstituído). O volume de solução final deve ser igual a 250 mL.
 2. Transfira assepticamente 5 mL de solução estabilizante IV para o cassete. Misture suavemente o conteúdo do cassete para evitar espuma. Descarte o frasco que contém a solução estabilizante IV não utilizada.
 3. Vide as Tabelas 21 a 23 para o número esperado de frascos de BLINCYTO necessários para preparar a dose requerida de BLINCYTO para a duração da infusão. Reconstitua cada frasco de BLINCYTO usando 3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes. Direcione a água estéril para injetáveis ao longo das paredes do frasco durante a reconstituição. Gire suavemente o conteúdo para evitar o excesso de espuma. Não agite.
 - Não reconstitua BLINCYTO com a solução estabilizante IV.
 - A adição de água estéril para injetáveis ao pó liofilizado resulta em um volume total de 3,1 mL para uma concentração final de 12,5 mcg/mL de BLINCYTO.
 4. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto a partículas e descoloração durante a reconstituição e antes da infusão. A solução resultante deve ser clara a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não use se a solução estiver turva ou precipitada.
 5. Utilizando uma seringa de tamanho apropriado, transfira assepticamente o volume requerido (Tabelas 21 a 23) de BLINCYTO reconstituído para o cassete. Misture suavemente o conteúdo do cassete para evitar espuma.
 6. Recoloque aproximadamente 10 mL de fluido do cassete e injete de volta para garantir que nenhuma quantidade de BLINCYTO permaneça na linha do cassete. Misture suavemente de novo.
 7. Remova o ar do cassete usando uma seringa. Sob condições assépticas, conecte o equipo IV com um filtro em linha estéril de 0,2 micra ao cassete.
 8. Prepare a linha IV somente com a solução preparada para infusão. Não prepare com cloreto de sódio 0,9%.
 9. Armazene de 2°C a 8°C se não usar imediatamente.

Tabela 21. Para Pacientes com Peso Maior ou Igual a 45 kg: Volume de BLINCYTO Necessário para Cassete de 250 mL

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	BLINCYTO Reconstituído
9 mcg/dia	24 horas	1	0,75 mL
	48 horas	1	1,5 mL
	72 horas	1	2,25 mL
	96 horas	2	3 mL
28 mcg/dia	24 horas	1	2,3 mL
	48 horas	2	4,7 mL
	72 horas	3	7 mL
	96 horas	4	9,3 mL

* A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

Tabela 22. Para Pacientes Com Peso Inferior a 45 kg: Volume de BLINCYTO Necessário para Cassete de 250 mL para Dose de 5 mcg/m²/dia

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	ASC (m ²)	Volume de BLINCYTO reconstituído
5 mcg/m ² /dia	24 horas	1	1,5 – 1,59	0,65 mL
		1	1,4 – 1,49	0,6 mL
		1	1,3 – 1,39	0,56 mL
		1	1,2 – 1,29	0,52 mL
		1	1,1 – 1,19	0,48 mL
		1	1 – 1,09	0,44 mL
		1	0,9 – 0,99	0,39 mL
		1	0,8 – 0,89	0,35 mL
		1	0,7 – 0,79	0,31 mL
		1	0,6 – 0,69	0,27 mL

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	ASC (m²)	Volume de BLINCYTO reconstituído
		1	0,5 – 0,59	0,23 mL
		1	0,4 – 0,49	0,19 mL
	48 horas	1	1,5 – 1,59	1,3 mL
		1	1,4 – 1,49	1,2 mL
		1	1,3 – 1,39	1,1 mL
		1	1,2 – 1,29	1 mL
		1	1,1 – 1,19	0,95 mL
		1	1 – 1,09	0,87 mL
		1	0,9 – 0,99	0,79 mL
		1	0,8 – 0,89	0,7 mL
		1	0,7 – 0,79	0,62 mL
		1	0,6 – 0,69	0,54 mL
		1	0,5 – 0,59	0,45 mL
		1	0,4 – 0,49	0,37 mL
	72 horas	1	1,5 – 1,59	1,9 mL
		1	1,4 – 1,49	1,8 mL
		1	1,3 – 1,39	1,7 mL
		1	1,2 – 1,29	1,6 mL
		1	1,1 – 1,19	1,4 mL
		1	1 – 1,09	1,3 mL
		1	0,9 – 0,99	1,2 mL
		1	0,8 – 0,89	1,1 mL
		1	0,7 – 0,79	0,93 mL
		1	0,6 – 0,69	0,81 mL
		1	0,5 – 0,59	0,68 mL
		1	0,4 – 0,49	0,56 mL
	96 horas	1	1,5 – 1,59	2,6 mL
		1	1,4 – 1,49	2,4 mL
		1	1,3 – 1,39	2,2 mL
		1	1,2 – 1,29	2,1 mL
		1	1,1 – 1,19	1,9 mL
		1	1 – 1,09	1,7 mL
		1	0,9 – 0,99	1,6 mL
		1	0,8 – 0,89	1,4 mL
		1	0,7 – 0,79	1,2 mL
		1	0,6 – 0,69	1,1 mL
		1	0,5 – 0,59	0,91 mL
		1	0,4 – 0,49	0,74 mL

* A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

Tabela 23. Para Pacientes Com Peso Inferior a 45 kg: Volume de BLINCYTO Necessário para Cassete de 250 mL para Dose de 15 mcg/m²/dia

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	ASC (m²)	Volume de reconstituído BLINCYTO
15 mcg/m²/dia	24 horas	1	1,5 – 1,59	1,9 mL
		1	1,4 – 1,49	1,8 mL
		1	1,3 – 1,39	1,7 mL
		1	1,2 – 1,29	1,6 mL
		1	1,1 – 1,19	1,4 mL
		1	1 – 1,09	1,3 mL
		1	0,9 – 0,99	1,2 mL
		1	0,8 – 0,89	1,1 mL
		1	0,7 – 0,79	0,93 mL
		1	0,6 – 0,69	0,81 mL
		1	0,5 – 0,59	0,68 mL
		1	0,4 – 0,49	0,56 mL
	48 horas	2	1,5 – 1,59	3,9 mL
		2	1,4 – 1,49	3,6 mL
		2	1,3 – 1,39	3,4 mL
		2	1,2 – 1,29	3,1 mL
		2	1,1 – 1,19	2,9 mL

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	ASC (m²)	Volume de reconstituído BLINCYTO
		1	1 – 1,09	2,6 mL
		1	0,9 – 0,99	2,4 mL
		1	0,8 – 0,89	2,1 mL
		1	0,7 – 0,79	1,9 mL
		1	0,6 – 0,69	1,6 mL
		1	0,5 – 0,59	1,4 mL
		1	0,4 – 0,49	1,1 mL
	72 horas	3	1,5 – 1,59	5,8 mL
		2	1,4 – 1,49	5,4 mL
		2	1,3 – 1,39	5 mL
		2	1,2 – 1,29	4,7 mL
		2	1,1 – 1,19	4,3 mL
		2	1 – 1,09	3,9 mL
		2	0,9 – 0,99	3,5 mL
		2	0,8 – 0,89	3,2 mL
		1	0,7 – 0,79	2,8 mL
		1	0,6 – 0,69	2,4 mL
		1	0,5 – 0,59	2 mL
		1	0,4 – 0,49	1,7 mL
	96 horas	3	1,5 – 1,59	7,7 mL
		3	1,4 – 1,49	7,2 mL
		3	1,3 – 1,39	6,7 mL
		3	1,2 – 1,29	6,2 mL
		3	1,1 – 1,19	5,7 mL
		2	1 – 1,09	5,2 mL
		2	0,9 – 0,99	4,7 mL
		2	0,8 – 0,89	4,2 mL
		2	0,7 – 0,79	3,7 mL
		2	0,6 – 0,69	3,2 mL
		1	0,5 – 0,59	2,7 mL
		1	0,4 – 0,49	2,2 mL

* A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

Administração da infusão de BLINCYTO por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas

- Administre o BLINCYTO como uma infusão intravenosa contínua a uma taxa de fluxo constante utilizando uma bomba de infusão. A bomba deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e ter um alarme.
- O volume inicial (270 mL) é superior ao volume administrado ao paciente (240 mL) para explicar o preenchimento do equipo e garantir que o paciente receberá a dose completa de BLINCYTO.
- Infundir a solução para infusão final de BLINCYTO preparada de acordo com as instruções no rótulo da bolsa preparada com uma das seguintes taxas constantes de infusão:
 - Taxa de infusão de 10 mL/hora durante 24 horas, ou
 - Taxa de infusão de 5 mL/hora durante 48 horas, ou
 - Taxa de infusão de 3,3 mL/hora durante 72 horas, ou
 - Taxa de infusão de 2,5 mL/hora durante 96 horas
- A solução para infusão de BLINCYTO deve ser administrada utilizando um equipo IV que contenha um filtro em linha estéril, apirogênico e de baixa ligação a proteínas de 0,2 micra.
- Nota importante: Não lave o equipo de infusão de BLINCYTO, especialmente ao trocar as bolsas de infusão. Essa prática ao trocar as bolsas ou na conclusão da infusão pode resultar em excesso de doses e complicações.

Quando administrado via um cateter venoso multi-lúmen, o BLINCYTO deve ser infundido através de lúmen exclusivo.

- Ao final da infusão, descarte qualquer solução de BLINCYTO não utilizada na bolsa intravenosa e no equipo intravenoso, de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas nesta seção foram identificadas em estudos clínicos de pacientes com LLA de linhagem B (N = 1045).

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com blinatumomabe incluem: infecções (22,6%), eventos neurológicos (12,2%), neutropenia/neutropenia febril (19,1%), síndrome de liberação de citocinas (2,7%) e síndrome de lise tumoral (0,8%).

As reações adversas mais frequentes foram: pirexia (70,8%), infecções – agente patogênico não especificado (41,4%), reações relacionadas à infusão (33,4%), dor de cabeça (32,7%), anemia (23,3%), trombocitopenia (21,6%), edema (21,4%), neutropenia (20,8%), neutropenia febril (20,4%), erupção cutânea (18,0%), aumento das enzimas hepáticas (17,2%), tosse (15,0%), doenças infecciosas causadas por bactérias (14,1%), tremor (14,1%), síndrome de liberação de citocinas (13,8%), leucopenia (13,8%), imunoglobulinas diminuídas (13,4%), viroses infecciosas (13,3%), hipotensão (13,0%), dor nas costas (12,5%), calafrios (11,7%), taquicardia (10,6%), insônia (10,4%), dor nas extremidades (10,1%) e doenças infecciosas causadas por fungos (9,6%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são apresentadas abaixo de acordo com a classe de sistema de órgãos e a frequência. As categorias de frequência foram determinadas com base na taxa de incidência bruta notificada para cada reação adversa em estudos clínicos de pacientes com LLA de linhagem B (N = 1045). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos e categoria de frequência.

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Infecções e infestações	Infecções bacterianas ^{a, b} Infecções fúngicas ^{a, b} Infecções virais ^{a, b} Infecções – agente patogênico não especificado ^{a, b}	Sepse Pneumonia	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril Anemia ¹ Neutropenia ² Trombocitopenia ³ Leucopenia ⁴	Leucocitose ⁵ Linfopenia ⁶	Linfadenopatia Histiocitose hemofagocítica
Doenças do sistema imune	Síndrome de liberação de citocinas ^a	Hipersensibilidade	Tempestade de citocinas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Síndrome de lise tumoral	
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Estado de confusão Desorientação	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Tremor	Encefalopatia Afasia Parestesia Convulsão Distúrbio cognitivo Comprometimento da memória Tontura Sonolência Hipoestesia Distúrbio do nervo craniano ^b Ataxia	Distúrbio da fala
Cardiopatias	Taquicardia ⁷		
Distúrbios vasculares	Hipotensão ⁸	Hipertensão ⁹ Rubor	Síndrome de extravasamento capilar
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Dispneia ⁴ Tosse produtiva Insuficiência respiratória Sibilo	Dispneia de esforço Insuficiência respiratória aguda
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas Diarreia Vômitos Obstipação Dor abdominal		Pancreatite
Afecções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia ⁶	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas ¹¹		
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Dor nas costas Dor nas extremidades	Dor óssea	
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Pirexia ¹² Calafrios Edema ¹³	Dor torácica ¹⁴ Dor	
Investigações	Aumento das enzimas hepáticas ^{a, 15} Diminuição das imunoglobulinas ¹⁶	Aumento de peso Aumento da fosfatase alcalina no sangue	
Lesões, envenenamento e complicações decorrentes de procedimentos	Reações relacionadas à infusão ¹⁷		

^a Informações adicionais está disponibilizadas em “**Descrição de reações adversas selecionadas**”.

^b Grupo de termos de alto nível (HLGT) do MedDRA (MedDRA versão 23.0).

Os termos das ocorrências que representam o mesmo conceito médico ou condição foram agrupados e relatados como uma única reação adversa na tabela acima. Os termos que contribuem para a reação adversa relevante são indicados abaixo:

¹ Anemia inclui anemia e redução das hemoglobinas.

² Neutropenia inclui neutropenia e número de neutrófilos diminuído.

³ Trombocitopenia inclui número de plaquetas diminuído e trombocitopenia.

⁴ Leucopenia inclui leucopenia e número de glóbulos brancos diminuído.

⁵ Leucocitose inclui leucocitose e número de glóbulos brancos aumentado.

⁶ Linfopenia inclui número de linfócitos diminuído e linfopenia.

⁷ Taquicardia inclui taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia, taquicardia atrial e taquicardia ventricular.

⁸ Hipotensão inclui pressão arterial diminuída e hipotensão.

⁹ Hipertensão inclui pressão arterial aumentada e hipertensão.

¹⁰ Hiperbilirrubinemia inclui bilirrubina no sangue aumentada e hiperbilirrubinemia.

¹¹ Erupção cutânea inclui eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção no local do cateter, erupção pustulosa, erupção genital, erupção popular e erupção vesicular.

¹² Pirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia.

¹³ Edema inclui edema da medula óssea, edema periorbitário, edema palpebral, edema ocular, edema labial, edema da face, edema localizado, edema generalizado, edema, edema periférico, edema no local da infusão, rim edematoso, edema escrotal, edema genital, edema pulmonar, edema de laringe, angioedema, edema perioral e linfedema.

¹⁴ Dor torácica inclui mal-estar torácico, dor torácica, dor torácica musculoesquelética e dor torácica não cardíaca.

¹⁵ Enzimas hepáticas aumentadas inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gamaglutamiltransferase aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, prova de função hepática aumentada e transaminases aumentadas.

¹⁶ Imunoglobulinas diminuídas inclui imunoglobulina G no sangue diminuída, imunoglobulina A no sangue diminuída, imunoglobulina M no sangue diminuída, globulinas diminuídas, hipogamaglobulinemia, hipoglobulinemia e imunoglobulinas diminuídas.

¹⁷ Reações relacionadas à infusão é um termo composto que inclui o termo reação relacionada à infusão e os seguintes acontecimentos que ocorram nas primeiras 48 horas da infusão e acontecimentos com duração ≤ 2 dias: pirexia, síndrome de liberação de citocinas, hipotensão, mialgia, insuficiência renal aguda, hipertensão, erupção cutânea, taquipneia, face inchada, edema da face e erupção eritematosa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos neurológicos

No estudo clínico randomizado de fase III (n = 267) em pacientes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189), 66,0% dos pacientes vivenciaram uma ou mais reações adversas neurológicas (incluindo perturbações psiquiátricas), envolvendo principalmente o sistema nervoso central. Foram observadas reações adversas neurológicas graves e de grau ≥ 3 em 11,6% e 12,1% dos pacientes respectivamente, entre as quais, as reações adversas graves mais frequentes foram encefalopatia, tremores, afasia e estado de confusão. A maioria dos eventos neurológicos (80,5%) foi clinicamente reversível e resolveu-se após a interrupção do tratamento com BLINCYTO. O tempo mediano até ao primeiro evento ocorreu nas duas primeiras semanas de tratamento. Um caso fatal de encefalopatia foi notificado num estudo clínico anterior de fase II, de braço único. Para informações sobre o tratamento clínico dos eventos neurológicos, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Eventos neurológicos foram relatados em 62,2% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia positivo (N = 45). Eventos neurológicos graves e de grau ≥ 3 foram relatados em 13,3% cada em pacientes adultos com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia positivo.

Os eventos neurológicos foram relatados em 71,5% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B com DRM positiva (N = 137), 22,6% dos pacientes apresentaram eventos graves. Eventos de grau ≥ 3 e grau ≥ 4 , respectivamente, foram relatados em 16,1% e 2,2% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B com DRM positiva.

Eventos neurológicos foram relatados em 61,2% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B CD19-positiva na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado alternadamente com quimioterapia (N = 147). Eventos de grau ≥ 3 e grau ≥ 4 , respectivamente, foram relatados em 28,6% e 2,0% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B CD19-positiva na fase de consolidação.

Infecções

Foram notificadas infecções virais (grau ≥ 4), bacterianas e fúngicas, potencialmente fatais ou fatais, em pacientes tratados com BLINCYTO. Além disso, foram observadas no estudo clínico de fase II reativações de infecções virais [por exemplo: poliomavírus (BK)]. Os pacientes adultos com estado funcional ECOG 2 de base, apresentaram uma maior incidência de infecções graves em comparação com os pacientes com um estado funcional ECOG < 2 . Para informações sobre o tratamento clínico das infecções, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Infecções foram relatadas em 34,7% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B CD19-positiva na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado alternadamente com quimioterapia (N = 147). Eventos de grau ≥ 3 e grau ≥ 4 , respectivamente, foram relatados em 28,6% e 10,2% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B CD19-positiva na fase de consolidação.

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

No estudo clínico randomizado de fase III (N = 267) e no estudo clínico de fase II de braço único (N = 189) em pacientes com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo tratados com BLINCYTO, 14,7% dos pacientes apresentaram SLC. Reações graves de SLC foram relatadas em 2,4% dos pacientes, com um tempo mediano de 2 dias até ao aparecimento dos sintomas.

A síndrome de liberação de citocinas foi relatada em 8,9% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia positivo (N = 45), 2,2% dos pacientes apresentaram eventos graves. Não foram relatados eventos de grau > 3 ou ≥ 4 .

A síndrome de liberação de citocinas foi relatada em 2,9% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B com DRM positiva (N = 137). Eventos de grau 3 e graves foram relatados em 1,5% de cada um dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B com DRM positiva; nenhum evento de grau ≥ 4 foi relatado.

A síndrome de liberação de citocinas foi relatada em 15,6% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B CD19-positiva na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado alternadamente com quimioterapia (N = 147). Eventos de grau ≥ 3 e grau ≥ 4 , respectivamente, foram relatados em 4,1% e 0,7% dos pacientes adultos com LLA de células precursoras B CD19-positiva na fase de consolidação.

A síndrome de extravasamento capilar foi observada em 1 paciente no estudo clínico de fase II em pacientes adultos com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo e em 1 paciente no estudo clínico de fase II em pacientes adultos com LLA de células precursoras B com DRM positiva. A síndrome de extravasamento capilar não foi observada em pacientes adultos no estudo clínico de fase II em pacientes com LLA de células precursoras B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia positivo, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Aumento das enzimas hepáticas

No estudo clínico randomizado de fase III (n = 267) em pacientes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189), o aumento das enzimas hepáticas e os sinais/sintomas associados foram notificados em 22,4% dos pacientes. Foram observadas reações adversas graves e de grau ≥ 3 (tais como o aumento dos níveis de ALT, AST e de bilirrubina no sangue) em 1,5% e 13,6% dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até ao aparecimento do primeiro evento, foi de 4 dias a contar do início do tratamento com BLINCYTO. As reações adversas hepáticas foram, de modo geral, de curta duração e rápida resolução, muitas vezes com a continuação ininterrupta do tratamento com BLINCYTO. Para informações sobre o tratamento clínico dos níveis elevados de enzimas hepáticas, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Pancreatite

Em pacientes tratados com BLINCYTO em ensaios clínicos ou na fase pós-comercialização, foi notificada pancreatite, fatal ou que coloca a vida em risco. O tempo mediano para aparecimento de um evento foi de 7,5 dias. Para abordagem clínica da pancreatite ver vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Leucoencefalopatia incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram notificados casos de leucoencefalopatia. Pacientes com resultados de exames de RMI/TC compatíveis com um quadro de leucoencefalopatia tiveram eventos adversos graves concomitantes incluindo estado de confusão, tremores, perturbações cognitivas, encefalopatia e convulsões. Embora exista a possibilidade do desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), não foi confirmado qualquer caso de LMP em estudos clínicos.

População pediátrica

BLINCYTO foi avaliado em pacientes pediátricos com LLA de linhagem B, recidivada ou refratária, num estudo de fase I/II de titulação/avaliação de dose, de braço único (MT103-205), no qual 70 pacientes pediátricos, com idades dos 7 meses aos 17 anos, foram tratados com o regime posológico recomendado.

Os eventos adversos graves notificados com maior frequência foram pirexia (11,4%), neutropenia febril (11,4%), síndrome de liberação de citocinas (5,7%), sepsis (4,3%), infecção relacionada com o dispositivo (4,3%), superdosagem (4,3%), convulsões (2,9%), insuficiência respiratória (2,9%), hipoxia (2,9%), pneumonia (2,9%) e falência de múltiplos órgãos (2,9%).

As reações adversas em pacientes pediátricos tratados com BLINCYTO foram semelhantes às observadas em pacientes adultos. As reações adversas que foram observadas com maior frequência (diferença $\geq 10\%$) na população pediátrica comparativamente com a população adulta foram anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reações relacionadas com a perfusão, peso aumentado e hipertensão.

A segurança de BLINCYTO foi avaliada em um estudo de fase 3, randomizado, com estratificação de risco de BLINCYTO na primeira recidiva de leucemia linfoblástica aguda de células B na infância (Estudo 8, AALL1331). Os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de BLINCYTO e nenhum novo sinal de segurança foi identificado.

O tipo e a frequência dos eventos adversos foram semelhantes em diferentes subgrupos pediátricos (gênero, idade e região geográfica).

Numa dose superior à dose recomendada no estudo MT103205, ocorreu um caso de insuficiência cardíaca fatal num quadro potencialmente fatal de síndrome de liberação de citocinas (SLC) e síndrome de lise tumoral (SLT), vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

O BLINCYTO também foi avaliado em pacientes pediátricos com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco em um estudo de fase III randomizado, controlado e aberto (20120215), no qual 54 pacientes (de 1 a 18 anos de idade) receberam o regime posológico recomendado para primeira recidiva de alto risco de LLA de linhagem B. O perfil de segurança de BLINCYTO no estudo 20120215 é consistente com o da população pediátrica com LLA de linhagem B recidivada ou refratária que foi estudada.

BLINCYTO também foi avaliado em pacientes pediátricos e adultos jovens (≥ 1 a < 31 anos de idade) com primeira recidiva de LLA de células precursoras B em um estudo de fase III randomizado, controlado, aberto (AALL1331), no qual 253 pacientes pediátricos e adultos jovens receberam BLINCYTO. O perfil de segurança para pacientes pediátricos tratados com BLINCYTO neste estudo foi consistente com os resultados de segurança relatados em estudos anteriores do BLINCYTO.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram observadas superdosagens incluindo um paciente que recebeu 133 vezes a dose terapêutica recomendada de BLINCYTO administrada em curta duração. As superdosagens resultaram em reações adversas que foram consistentes com as reações observadas na dose terapêutica recomendada e incluíram febre, tremores e cefaleia. No evento de superdosagem, a infusão deve ser temporariamente interrompida e os pacientes devem ser monitorados. Vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”. Considere reiniciar BLINCYTO na dose recomendada quando todas as reações adversas tiverem sido resolvidas, mas não antes de 12 horas após a interrupção da infusão, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

Registro: 1.0244.0011

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach – Alemanha
Ou
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Dublin– Irlanda

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

BLI_PO_VPS_17-1

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/05/2017	0834772177	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2014	1132708141	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/04/2017	Dizeres Legais	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
			09/03/2017	0395702171	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	17/04/2017	VPS: 7	VPS	
18/07/2017	1484832175	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP:6,8 VPS:8,9	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
18/10/2017	2123297171	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 8	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
28/11/2017	2238499175	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	04/10/2017	2080504177	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	13/11/2017	VPS: 7	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
07/01/2018	0099338187	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	04/10/2017	2080522175	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	29/01/2018	VP:1 VPS:1,2,8	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data expediente	No. expediente	Assunto	Data aprovação	Itens Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
15/03/2018	0202689189	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	16/06/2016	1941147162	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	26/02/2018	VP:1,4,6,8 VPS:1,2,3,5,8,9	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
31/10/2018	1046804188	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP:8 VPS:9	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
14/11/2018	1087178181	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 5,8	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
10/04/2019	0324345191	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	14/03/2019	023567214	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	04/04/2019	VPS: 8,9	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
25/06/2019	0554314192	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Marca	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
25/09/2020	3276978204	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 3,5,9	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data expediente	No. expediente	Assunto	Data aprovação	Itens Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
08/06/2021	2214012214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 2, 5, 8 e 9	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
15/10/2021	4080554214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	18/05/2021 27/07/2020 27/07/2020	1915393217 2454117206 2454048200	11924 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 37. Alteração do diluente – Moderada 1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	06/09/2021 12/07/2021 12/07/2021	Dizeres Legais	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
08/03/2022	0919877222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	08/03/2022	0919877222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	08/03/2022	VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
14/12/2023	1424862230	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	14/12/2023	1424862230	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	14/12/2023	VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR VP:	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data expediente	No. expediente	Assunto	Data aprovação	Itens Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?		
03/04/2024	0412500248	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	03/04/2024	0412500248	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	03/04/2024	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
13/06/2024	0794850243	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
04/11/2024	1517509246	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	13/07/2023	0722322236	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	04/11/2024	VP: COMPOSIÇÃO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
			18/01/2024	0067046244	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica				
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML