

מרץ 2026

Blincyto (Blinatumomab)
Powder for concentrate for solution for infusion

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,
אמג'ן אירופה בי.וי, בעלת הרישום, מבקשת להודיעך על הרחבת התוויה ועדכונים בעלון לרופא ועלון לצרכן לתכשיר בלינסייטו.
בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים וההחמרות בלבד.
השינויים מפורטים להלן (קו תחתו – הוספת טקסט, קו חוצה – מחיקת טקסט).

ההתוויות הרשומות לתכשיר:

- BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of adults with CD19 positive relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Patients with Philadelphia chromosome positive B-precursor ALL should have failed treatment with at least 2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and have no alternative treatment options.
- BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-precursor ALL in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1%.
- BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of pediatric patients aged 1 year or older with Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-precursor ALL which is refractory or in relapse after receiving at least two prior therapies or in relapse after receiving prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Limitations of use: After failure of two previous treatments and with no CNS involvement.

- **BLINCYTO is indicated for the treatment of CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the consolidation phase of multiphase chemotherapy in adult and pediatric patients one month and older.**

Limitations of use: with no CNS involvement.

עדכונים בעלון לרופא:

4.1 Therapeutic indications

[...]

BLINCYTO is indicated for the treatment of CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the consolidation phase of multiphase chemotherapy in adult and pediatric patients one month and older.

Limitations of use: with no CNS involvement.

4.2 Posology and method of administration

For the treatment of B-cell precursor ALL in the consolidation phase, hospitalization is recommended for the first 3 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle.

[...]

MRD positive B-cell precursor ALL

[...]

<u>Body weight</u>	<u>Treatment cycle(s)</u>	
	<u>Days 1-28</u>	<u>Days 29-42</u>
<u>Greater than or equal to 45 kg (fixed-dose)</u>	<u>28 mcg/day</u>	<u>14-day treatment-free interval</u>

<u>Less than 45 kg</u> <u>(BSA-based dose)</u>	<u>15 mcg/m²/day</u> <u>(not to exceed 28 mcg/day)</u>	<u>14-day treatment-free interval</u>
---	--	---------------------------------------

[...]

B-cell precursor ALL in the consolidation phase

BLINCYTO is administered as a continuous intravenous infusion delivered at a constant flow rate using an infusion pump. A single cycle of treatment is 28 days (4 weeks) of continuous infusion followed by a 14-day (2-week) treatment-free interval. Patients may receive up to 4 cycles of BLINCYTO consolidation treatment.

See table 3 for the recommended daily dose by body weight. Patients weighing greater than or equal to 45 kg receive a fixed-dose, and for patients weighing less than 45 kg, the dose is calculated using the patient's body surface area (BSA).

Table 3. BLINCYTO recommended dosage for B-cell precursor ALL in the consolidation phase

<u>Body weight</u>	<u>Consolidation cycles (Cycles 1-4)</u>	
	<u>Days 1-28</u>	<u>Days 29-42</u>
<u>Greater than or equal to 45 kg</u> <u>(fixed-dose)</u>	<u>28 mcg/day</u>	<u>14 day treatment-free interval</u>
<u>Less than 45 kg</u> <u>(BSA-based dose)</u>	<u>15 mcg/m²/day</u> <u>(not to exceed 28 mcg/day)</u>	<u>14 day treatment-free interval</u>

Premedication and additional medication recommendations

In adult patients, dexamethasone 20 mg intravenous should be administered within 1 hour prior to initiation of each cycle of BLINCYTO therapy.

In pediatric patients, dexamethasone 5 mg/m² (not to exceed 20 mg) should be administered prior to the first dose of BLINCYTO in the first cycle and when restarting an infusion after an interruption of 4 or more hours in the first cycle.

Intrathecal chemotherapy prophylaxis is recommended before and during BLINCYTO therapy to prevent central nervous system ALL relapse.

[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

Nervous system disorders ^a	Headache ¹⁸ Tremor ¹⁸ <u>Encephalopathy¹⁸</u>	<u>Encephalopathy¹⁸</u> Aphasia ¹⁸ Paresthesia ¹⁸ Seizure ¹⁸ Cognitive disorder ¹⁸ Memory impairment Dizziness ¹⁸ Somnolence ¹⁸ Hypoesthesia ¹⁸ Cranial nerve disorder ^b Ataxia ¹⁸ Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)	Speech disorder ¹⁸
---------------------------------------	--	--	-------------------------------

[...]

Pediatric population

The safety and effectiveness of BLINCYTO have been evaluated in pediatric patients with Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL in two open-label studies: a single-arm phase I/II study (MT103-205) and a randomized, controlled phase III study (20120215).

[...]

5.1 Pharmacodynamic properties

[...]

B-cell precursor ALL in the consolidation phase

In study E1910 (20129152), the safety and efficacy of BLINCYTO were evaluated in a phase III, randomized, controlled study in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor ALL. Eligible patients received induction chemotherapy. After induction, patients in hematologic complete remission (CR) or CR with incomplete peripheral blood count recovery (CRi) continued on study and received intensification chemotherapy. After intensification therapy, 286 patients were randomized or assigned to receive BLINCYTO alternating with consolidation chemotherapy (n = 152) or standard of care (SOC) consolidation chemotherapy alone (n = 134). The chemotherapy regimens used in Study E1910 were based on the UKALL12/ECOG2993 protocol. Each arm received maintenance therapy at a total treatment duration of 2.5 years after the start of intensification. Randomization was stratified by MRD status (MRD negativity defined as $< 1 \times 10^{-4}$), age (< 55 years versus ≥ 55 years), CD20 status, rituximab use, and intent to receive allogeneic stem cell transplant (SCT).

The BLINCYTO arm of the study consisted of 2 cycles of BLINCYTO (each cycle consisted of 28 mcg/day BLINCYTO administered as continuous intravenous infusion for 28 days, with a 14-day treatment-free interval between cycles), followed by 3 cycles of consolidation chemotherapy, another cycle of BLINCYTO (third cycle of BLINCYTO) followed by an

additional cycle of consolidation chemotherapy, and then a fourth cycle of BLINCYTO. The SOC arm of the study consisted of 4 cycles of consolidation chemotherapy. Patients in each arm received the same number of cycles and doses of consolidation chemotherapy. Patients who were randomized to the SOC arm could proceed directly to allogeneic SCT or to consolidation chemotherapy. Patients who were randomized or assigned to the BLINCYTO arm received 2 cycles of BLINCYTO, and thereafter could proceed to allogeneic SCT or continue on to receive 2 additional cycles of BLINCYTO.

Baseline demographics and characteristics were similar between the treatment arms. For the SOC chemotherapy plus blinatumomab arm and SOC chemotherapy arm, 45.4% and 52.2% of subjects, respectively, were male and 54.6% and 47.8% of subjects, respectively, were female; median age at enrollment was 51 years and 50.5 years, respectively. Overall, 58.7% of subjects were < 55 years of age and 41.3% of subjects were > 55 years of age. Of the subjects who had data on race, 77.0% and 82.15% in the SOC chemotherapy plus blinatumomab arm and SOC chemotherapy arm, respectively, were white, 7.9% and 3.7%, respectively, were black or African American, 2.6% and 1.5%, respectively, were Asian, 1.3% and 0.7%, respectively, were American Indian or Alaska native, and 0.7% and 0.0%, respectively, were native Hawaiian or other Pacific Islander. Of the subjects who provided ethnicity, 82.2% and 82.8%, respectively, were not of Hispanic or Latino ethnicity, and 13.8% and 11.2%, respectively, were Hispanic or Latino. The overall median percentage of bone marrow blasts was 1.0%. Most subjects had an ECOG performance status of 0 (37.1%) or 1 (58.7%).

The primary endpoint was overall survival (OS) in patients who were MRD-negative. Secondary endpoints included relapse-free survival (RFS) in patients who were MRD-negative, OS and RFS in patients who were MRD-positive.

The study demonstrated improvement in OS and RFS. The stratified hazard ratios and Kaplan-Meier estimates for OS and RFS in patients who were MRD-negative, MRD-positive, and all patients combined regardless of MRD status are provided in table 12.

Table 12. Overall survival in MRD-negative Patients

	BLINCYTO Arm	SOC Arm
<u>Number of patients</u>	<u>112</u>	<u>112</u>
<u>Median follow-up time (years)^{a, b}</u>	<u>4.5</u>	<u>4.5</u>
<u>Overall Survival</u>		
<u>5-year Kaplan-Meier estimate (%) [95% CI]</u>	<u>82.4 [73.7, 88.4]</u>	<u>62.5 [52.0, 71.3]</u>
<u>Hazard ratio [95% CI]^c</u>	<u>0.44 [0.25, 0.76]</u>	
<u>p-value</u>	<u>0.003</u>	

Full analysis set includes all randomized or assigned patients who are assessed as MRD-negative or MRD-positive centrally after induction and intensification chemotherapy. CI = Confidence interval. Relapse-free survival (RFS) is calculated from time of randomization or registration until relapse or death due to any cause. Overall survival (OS) is calculated from time of randomization or registration until death due to any cause.

MRD-positive defined as MRD value $\geq 1 \times 10^{-4}$ and MRD-negative defined as MRD value $< 1 \times 10^{-4}$.

^a Years are calculated as days from randomization date to event/censor date, divided by 365.25.

^b Time to censoring measures follow-up time calculated by reversing the status indicator for censored and events.

° The hazard ratio estimates are obtained from a stratified Cox regression model. A hazard ratio < 1.0 indicates a lower average death rate and a longer survival for patients in the BLINCYTO arm relative to patients in the SOC arm.

Pediatric population

The safety and effectiveness of BLINCYTO have been established in pediatric patients with Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL in two open-label studies: a single-arm phase I/II study (MT103-205) and a randomized, controlled phase III study (20120215).

[...]

Approximately half of the subjects were females (52.3%), and prevalent number of the subjects were white (86.5%). The median (range) age was 5.0 (1, 17) years, and majority of the subjects were in the age group of 1 to 9 years (72.1%). Important baseline disease characteristics, including favorable and unfavorable cytogenetics, time elapsing from diagnosis to relapse, extramedullary disease status at primary diagnosis and at relapse, bone marrow disease burden, MRD assessment by PCR and flow cytometry, and white blood cell counts were similar between the treatment arms.

The primary endpoint was event-free survival (EFS). The study demonstrated statistically significant improvement in EFS for patients treated with BLINCYTO as compared to SOC consolidation chemotherapy. The overall median follow-up time for EFS was 51.9 months (95% CI: 47.2 to 62.1 months). In patients who received the SOC consolidation chemotherapy (HC3), the 5-year Kaplan-Meier estimate of EFS was 27.6% (95% CI: 16.2%, 40.3%) compared to 57.8% (95% CI: 42.5%, 70.4%) in patients who received BLINCYTO. The EFS hazard ratio from a stratified Cox proportional hazard model was 0.35 (95% CI: 0.20, 0.61) Treatment effects in subgroups (e.g. age, tumor burden/MRD status, time from first diagnosis to relapse) were in general consistent with the results in the overall population.

[...]

The median follow-up time for OS was 55.2 months for the overall population and was similar between treatment arms. The 5-year Kaplan-Meier estimate of OS was 41.4% (95% CI: 26.3 to 55.9) in the SOC chemotherapy (HC3) arm and 78.4% (95% CI: 64.2 to 87.4) in the BLINCYTO consolidation arm and the hazard ratio (95% CI) was 0.33 (0.16, 0.66). The median time to transplant was 1.7 months (range: 1 to 4 months) in the HC3 arm and 1.9 months (range: 1 to 3 months) in the BLINCYTO arm.

[...]

5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

Specific populations

No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of blinatumomab were observed based on age, sex, race, ethnicity, Philadelphia chromosome status, or mild (total bilirubin \leq upper limit of normal [ULN] and AST $>$ ULN or total bilirubin $>$ 1 to 1.5 \times ULN and any AST) or moderate hepatic impairment (total bilirubin $>$ 1.5 to 3 \times ULN and any AST). Body surface area (0.4 to 2.9 m²) influences the pharmacokinetics of blinatumomab, supporting BSA-based dosing in patients $<$ 45 kg.

[...]

Hepatic impairment

The effect of hepatic impairment on the clearance of blinatumomab was evaluated by population pharmacokinetic analysis in patients with mild (total bilirubin \leq upper limit of normal [ULN] and AST $>$ ULN or total bilirubin $>$ 1 to $1.5 \times$ ULN and any AST, N = 275) and moderate (total bilirubin $>$ 1.5 to $3 \times$ ULN and any AST, N = 11) hepatic dysfunction compared to normal hepatic function (total bilirubin and AST \leq ULN, N = 446). No clinically meaningful differences in the clearance of blinatumomab were observed between patients with mild and moderate hepatic dysfunction and patients with normal function. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of blinatumomab has not been studied.

Pediatric population

The pharmacokinetics of blinatumomab appear linear over a dose range from 5 to 30 mcg/m²/day in pediatric patients. At the recommended doses of 5 and 15 mcg/m²/day, the mean (SD) steady state concentration (C_{ss}) values were 162 (179) and 533 (392) pg/mL, respectively. The estimated mean (SD) volume of distribution (V_z), clearance (CL) and terminal half-life (t_{1/2,z}) were 4.14 (3.32) L/m², 1.65 (1.62) L/hr/m² and 2.14 (1.44) hours, respectively.

The pharmacokinetics of blinatumomab in the consolidation phase in pediatric patients with B-cell precursor ALL, including patients with first relapsed B-cell precursor ALL, were similar to pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL.

עדכונים בעלון לצרכן:

1. למה מיועדת תרופה זו?

[...]

- בלינסיטו מיועדת לטיפול בלוקמיה לימפובלסטית חריפה (ALL) של לימפוציטים מסוג תאי B עם כרומוזום פילדלפיה שלילי, CD19 חיובי, בשלב הקונסולידציה של כימותרפיה רב-שלבית, במטופלים מבוגרים ובילדים מגיל חודש ומעלה.

מגבלות שימוש: ללא מעורבות של מערכת העצבים המרכזית.

[...]

ילדים ומתבגרים

יש ניסיון מוגבל בשימוש בבלינסיטו בטיפול בילדים מתחת לגיל שנה.

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

בלינסיטו תינתן לך דרך עירוני לווריד (מתן תוך-וריד) ברציפות למשך 4 שבועות באמצעות משאבת עירוני (זהו מחזור טיפול אחד). לאחר מכן תהיה לך הפסקה של שבועיים שבה אתה לא תקבל את העירוני. צנתר העירוני שלך יהיה מוצמד אליך בכל עת במהלך כל מחזור הטיפול שלך. הרופא שלך יקבע מתי תוחלף שקית עירוני בבלינסיטו שלך, התדירות תהיה בין כל יום לכל 4 ימים. קצב העירוני עשוי להיות מהיר או איטי יותר בהתאם לתדירות החלפת השקית.

למשך כמה זמן תקבל טיפול בבלינסיטו

בלינסיטו ניתנת בדרך כלל למשך 2 מחזורי טיפול אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה חוזרת/עמידה, או למשך מחזור טיפול אחד אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה עם שארית מינימלית. אם תגיב לטיפול זה, הרופא שלך עשוי להחליט לתת לך עד 3 מחזורי טיפול נוספים.

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה ואתה מקבל בלינסיטו כחלק מטיפול המיצוק (קונסולידציה), הרופא שלך יקבע את מספר המחזורים של בלינסיטו שעליך לקבל.

מספר מחזורי הטיפול והמינון שיינתנו לך תלויים באופן שבו אתה תגיב ותעמוד בטיפול בבלינסיטו. הרופא שלך ידון איתך על משך הטיפול שלך. הטיפול שלך עשוי להיפסק גם כתלות באופן שבו אתה תעמוד בטיפול בבלינסיטו.

למשך כמה זמן תצטרך להישאר בבית החולים

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה חוזרת/עמידה, מקובל כי 9 הימים הראשונים לטיפול והיומיים הראשונים של מחזור הטיפול השני יינתנו לך בבית חולים או במרפאה בהשגחת רופא או אחות המנוסים בשימוש בתרופות נגד סרטן.

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה עם שארית מינימלית, מומלץ כי 3 הימים הראשונים של הטיפול והיומיים הראשונים של המחזורים הבאים יינתנו לך בבית חולים או במרפאה בהשגחת רופא או אחות המנוסים בשימוש בתרופות נגד סרטן.

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה ואתה מקבל בלינסיטו כחלק מטיפול המיצוק (קונסולידציה), מומלץ ששלושת הימים הראשונים במחזור הטיפול הראשון שלך ושני הימים הראשונים במחזור השני ינתנו לך בבית חולים או במרפאה, תחת השגחת רופא או אחות המנוסים בשימוש בתרופות נגד סרטן.

אם יש לך או היו לך בעיות נוירולוגיות, מומלץ כי 14 הימים הראשונים של הטיפול יינתנו לך בבית חולים או במרפאה. הרופא שלך ידון איתך על אפשרות להמשיך את הטיפול בבית לאחר האשפוז הראשוני שלך. הטיפול עשוי לכלול החלפת השקית על ידי אחות.

כמה בלינסיטו יינתן

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה חוזרת/עמידה ומשקל הגוף שלך גדול או שווה ל-45 קילוגרם, המינון ההתחלתי המקובל במחזור הראשון שלך יהיה 9 מיקרוגרם ליום למשך שבוע. הרופא שלך יכול להחליט להגדיל את המינון שלך ל-28 מיקרוגרם ליום במשך השבועות 2, 3 ו-4 של הטיפול שלך. אם הרופא שלך יקבע שעליך לקבל מחזורי טיפול נוספים של בלינסיטו, המשאבה שלך תוגדר להזריק מינון של 28 מיקרוגרם יום בכל מחזורי הטיפול הבאים.

אם משקל הגוף שלך נמוך מ-45 קילוגרם, המינון ההתחלתי המקובל במחזור הראשון שלך יהיה מבוסס על המשקל והגובה שלך. בשבוע הראשון של הטיפול בבלינסיטו, המשאבה שלך תוגדר להזריק מינון של 5 מיקרוגרם למ"ר ביום. בהתאם לתגובתך לטיפול בבלינסיטו, בשבועות 2, 3 ו-4 יש להעלות את המינון ל-15 מיקרוגרם למ"ר ביום. אם הרופא שלך יקבע שעליך לקבל מחזורי נוספים של בלינסיטו, המשאבה שלך תוגדר להזריק מינון של 15 מיקרוגרם למ"ר ביום בכל מחזורי הטיפול הבאים. ייתכן שלא תבחין בהבדל בין המינון שהוזרק בשבוע הראשון של המחזור הראשון לבין המינון המוגדל שמוזרק בשאר המחזור הראשון ובמחזורי הטיפול הבאים.

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה עם שארית מינימלית ומשקל גופך הוא 45 קילוגרם או יותר, המינון שלך של בלינסיטו יהיה 28 מיקרוגרם ביום בכל מחזורי הטיפול. אם משקל גופך פחות מ-45 קילוגרם, המינון שהמשאבה תוגדר להזריק יהיה 15 מיקרוגרם למ"ר ביום. בהתאם למשקל ולגובה שלך, בכל מחזורי הטיפול.

אם יש לך לוקמיה לימפובלסטית חריפה ואתה מקבל בלינסיטו כחלק מטיפול המיצוק (קונסולידציה), ומשקל גופך הוא 45 קילוגרם או יותר, המינון שלך יהיה 28 מיקרוגרם ביום בכל מחזורי הטיפול. אם

משקל גופך פחות מ-45 קילוגרם, המינון שהמשאבה תוגדר להזריק יהיה 15 מיקרוגרם למ"ר ביום, בהתאם למשקל ולגובה שלך, בכל מחזורי הטיפול.

תרופות שניתנות לפני כל מחזור של בלינסייטו

לפני הטיפול שלך בבלינסייטו, יינתנו לך תרופות אחרות (פרה-מדיקציה) כדי לסייע להפחית תגובות לעירוי ותופעות לוואי אפשריות אחרות. תרופות אלה עשויות לכלול קורטיקוסטרואידים (למשל דקסמתזון).

לפני ובמהלך הטיפול בבלינסייטו, ייתכן שתקבל כימותרפיה דרך הזרקה תוך-תקאלית (הזרקה לחלל המקיף את חוט השדרה והמוח) כדי לסייע במניעת חזרה של לוקמיה לימפובלסטית חריפה במערכת העצבים המרכזית. אם יש לך שאלות לגבי הטיפול שלך, התייעץ עם הרופא שלך.
[...]

4. תופעות לוואי

[...]

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):

[...]

- קשיי שינה, כאב ראש, רעד (או צמרמורת) והפרעות בתפקוד המוח (אנצפלופתיה). ייתכן שאלו תסמינים של בעיות נוירולוגיות הקשורות למצב הנקרא תסמונת נוירוטוקסיות הקשורה לתאי מערכת החיסון (ICANS)

[...]

את השינויים המפורטים ניתן לראות בעלון לרופא והעלון לצרכן המצורפים למכתב זה.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות של אתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם גם על-ידי פניה למפיץ המקומי של התרופה, חברת מדיסון פארמה. שרות לקוחות: cs@medisonpharma.com טלפון: *5634

בברכה,
אמג'ן יורופ בי.וי