

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Блинцито, 35 мкг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: блинатумомаб\*.

Каждый флакон содержит 35 мкг блинатумомаба.

Каждый мл концентрата содержит 12,5 мкг блинатумомаба.

\* Блинатумомаб получают из клеток яичников китайского хомячка с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат Блинцито (для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий): белого или светло-желтого цвета порошок или аморфная масса.

Раствор стабилизатора для приготовления раствора для инфузий: жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачная или слегка опалесцирующая, свободная от механических включений.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

- Препарат Блинцито показан к применению у взрослых в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) из клеток-предшественников В-лимфоцитов. Пациенты с положительным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов должны быть резистентны к терапии как минимум двумя ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и не иметь альтернативных вариантов лечения.
- Препарат Блинцито показан к применению у взрослых в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов в фазе первой или второй полной ремиссии с наличием минимальной остаточной болезни (МОБ)  $\geq 0,1$  %.
- Препарат Блинцито показан к применению у детей в возрасте 1 месяца или старше в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (после по крайней мере двух линий предшествующей терапии или после перенесенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).
- Препарат Блинцито показан к применению у детей в возрасте 1 месяца и старше в качестве монотерапии для лечения с первым рецидивом CD19-положительного,

отрицательного по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов высокого риска в составе консолидирующей терапии (см. раздел 4.2).

- Препарат Блинцито показан к применению у взрослых в качестве монотерапии для лечения пациентов с впервые диагностированным CD19-положительным, отрицательным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов в рамках консолидирующего этапа терапии.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Лечение необходимо начинать по назначению и под контролем врача, имеющего опыт лечения гематологических злокачественных новообразований.

Для инициации терапии рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов рекомендована госпитализация пациента в течение минимум первых 9 дней первого цикла и первых 2 дней второго цикла.

При лечении отрицательного по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с МОБ рекомендована госпитализация пациента в течение минимум первых 3 дней первого цикла терапии и первых 2 дней последующих циклов.

Во время консолидирующего этапа терапии ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов рекомендована госпитализация в течение первых 3 дней первого цикла терапии и в течение первых 2 дней второго цикла терапии.

Для пациентов, имеющих в анамнезе или в настоящее время клинически значимую патологию центральной нервной системы (ЦНС) (см. раздел 4.4), рекомендована госпитализация в течение минимум первых 14 дней первого цикла и минимум 2 дней второго цикла терапии (длительность необходимой госпитализации клинически оценивается в зависимости от переносимости препарата Блинцито во время первого цикла терапии). Следует соблюдать осторожность, так как наблюдались отсроченные впервые проявившиеся неврологические нарушения.

Во всех последующих случаях инициации и возобновления (например, после перерыва на 4 часа и более) циклов терапии рекомендуются наблюдение медицинского работника или госпитализация пациента.

##### Режим дозирования

##### *Рецидивирующий или рефрактерный ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов*

Пациент с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов может получить 2 цикла терапии. Продолжительность одного цикла терапии составляет 28 дней (4 недели); введение препарата осуществляется путем длительной инфузии. После каждого цикла терапии следует перерыв длительностью 14 дней (2 недели).

Пациенты, достигшие полной ремиссии (ПР/ПРг\*) после двух циклов терапии, могут получить до 3 дополнительных консолидирующих циклов препарата Блинцито по результатам индивидуальной оценки соотношения пользы и рисков.

Рекомендуемая суточная доза препарата определяется по массе тела (см. таблицу 1). Пациенты с массой тела 45 кг и более должны получать препарат в фиксированной дозе; у пациентов с массой тела менее 45 кг доза рассчитывается в соответствии с площадью поверхности тела (ППТ).

**Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Блинцито для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов**

| Масса тела                                            | Цикл 1                                                                             |                                                                                     |                    | Последующие циклы                                                                   |                    |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                       | Дни 1–7                                                                            | Дни 8–28                                                                            | Дни 29–42          | Дни 1–28                                                                            | Дни 29–42          |
| 45 кг и более<br>(фиксированная доза)                 | 9 мкг/сутки<br>(путем длительной инфузии)                                          | 28 мкг/сутки<br>(путем длительной инфузии)                                          | Перерыв<br>14 дней | 28 мкг/сутки<br>(путем длительной инфузии)                                          | Перерыв<br>14 дней |
| Менее 45 кг<br>(доза рассчитывается на основании ППТ) | 5 мкг/м <sup>2</sup> /сутк и путем длительной инфузии<br>(но не более 9 мкг/сутки) | 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки путем длительной инфузии<br>(но не более 28 мкг/сутки) |                    | 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки путем длительной инфузии<br>(но не более 28 мкг/сутки) |                    |

*Рекомендации по премедикации и дополнительной лекарственной терапии*

У взрослых пациентов за 1 час до начала каждого цикла терапии препаратом Блинцито необходимо внутривенное введение дексаметазона в дозе 20 мг.

Детям дексаметазон в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> (но не более 20 мг) должен быть назначен перорально или внутривенно за 6–12 часов до начала инфузии препарата Блинцито (в 1-й день 1-го цикла). Затем дексаметазон в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> назначается перорально или внутривенно за 30 минут до начала инфузии препарата Блинцито (в 1-й день 1-го цикла).

Для снижения температуры тела в течение первых 48 часов каждого цикла рекомендуется применение антипиретиков (например, парацетамола).

До и в течение курса терапии препаратом Блинцито с целью профилактики рецидива ОЛЛ в центральной нервной системе рекомендовано интратекальное профилактическое введение химиотерапевтических препаратов.

*Предварительная фаза терапии пациентов с большой опухолевой массой*

Пациенты, имеющие  $\geq 50$  % лейкоэмических бластов в костном мозге или  $> 15\,000$  лейкоэмических бластов в 1 мкл периферической крови, должны получать дексаметазон (в дозе не выше 24 мг/сутки).

*ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с наличием МОБ*

При рассмотрении вопроса о применении препарата Блинцито с целью терапии МОБ-положительного ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов без филадельфийской хромосомы результаты количественного определения МОБ должны быть подтверждены результатами валидированного метода анализа с минимальной чувствительностью  $10^{-4}$  (см. раздел 5.1). Клинический анализ МОБ, вне зависимости от выбора методики, необходимо проводить в квалифицированной лаборатории, использующей методику, соответствующую общепринятым техническим требованиям.

Пациенты могут получить 1 цикл индукционной терапии с последующим проведением до 3 дополнительных консолидирующих циклов терапии препаратом Блинцито. Длительность одного индукционного или консолидирующего цикла терапии препаратом Блинцито составляет 28 дней (4 недели), в течение которых проводится длительная внутривенная инфузия, с последующим перерывом длительностью 14 дней (2 недели) (общая длительность — 42 дня). У большинства пациентов, у которых отмечался ответ на блинатумомаб, данный ответ был достигнут после 1 цикла (см. раздел 5.1). Поэтому

потенциальную пользу и риски, связанные с продолжением терапии у пациентов, не демонстрирующих гематологического и (или) клинического улучшения после 1 цикла терапии, должен оценивать лечащий врач. Рекомендованные суточные дозы представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Рекомендуемые дозы препарата Блинцито для взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов**

| Масса тела                                            | Циклы терапии                                              |                 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                       | Дни 1–28                                                   | Дни 29–42       |
| 45 кг и более<br>(фиксированная доза)                 | 28 мкг/сутки                                               | Перерыв 14 дней |
| Менее 45 кг<br>(доза рассчитывается на основании ППТ) | 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки<br>(но не более 28 мкг/сутки) | Перерыв 14 дней |

*Рекомендации по премедикации и дополнительной лекарственной терапии*

Необходимо внутривенное введение преднизона (100 мг) или эквивалентных препаратов (например, дексаметазона в дозе 16 мг) за 1 час до начала каждого цикла терапии препаратом Блинцито.

Для снижения температуры тела в течение первых 48 часов каждого цикла рекомендуется применение антипиретиков (например, парацетамола).

Рекомендовано проведение интратекальной профилактической химиотерапии до и во время терапии препаратом Блинцито с целью профилактики рецидива ОЛЛ в центральной нервной системе.

*Консолидирующий этап терапии ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов*

Препарат Блинцито вводится с использованием инфузионной помпы путем длительной внутривенной инфузии с постоянной скоростью введения. Продолжительность одного цикла терапии, в ходе которого осуществляется длительная внутривенная инфузия, составляет 28 дней (4 недели) с последующим перерывом длительностью 14 дней (2 недели). Пациент может получить до 4 циклов консолидирующей терапии препаратом Блинцито.

Рекомендуемые суточные дозы для взрослых в зависимости от массы тела представлены в таблице 3. Пациенты с массой тела 45 кг и более должны получать препарат в фиксированной дозе; у пациентов с массой тела менее 45 кг доза рассчитывается в соответствии с площадью поверхности тела (ППТ).

**Таблица 3. Рекомендуемые дозы препарата Блинцито, получаемые в рамках консолидирующего этапа терапии, для взрослых с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов**

| Масса тела                                            | Циклы консолидирующего этапа терапии (циклы 1–4)           |                 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                       | Дни 1–28                                                   | Дни 29–42       |
| 45 кг и более<br>(фиксированная доза)                 | 28 мкг/сутки                                               | Перерыв 14 дней |
| Менее 45 кг<br>(доза рассчитывается на основании ППТ) | 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки<br>(но не более 28 мкг/сутки) | Перерыв 14 дней |

*Первый рецидив ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов высокого риска*

Дети с первым рецидивом ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов высокого риска могут получить 1 цикл терапии препаратом Блинцито после индукционной терапии и 2 блоков консолидирующей химиотерапии. Продолжительность одного цикла терапии составляет 28 дней (4 недели); введение препарата осуществляется путем длительной инфузии. Рекомендуемые суточные дозы, зависящие от массы тела ребенка, представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Рекомендуемые дозы препарата Блинцито для постиндукционной химиотерапии у детей с первым рецидивом ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов высокого риска**

| Один консолидирующий цикл | Масса тела 45 кг и более<br>(фиксированная доза) | Масса тела менее 45 кг<br>(доза рассчитывается на основании ППТ) |
|---------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Дни 1–28                  | 28 мкг/сутки                                     | 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки<br>(но не более 28 мкг/сутки)       |

*Рекомендации по премедикации и дополнительной лекарственной терапии*

У взрослых пациентов за 1 час до начала каждого цикла терапии препаратом Блинцито необходимо внутривенное введение дексаметазона в дозе 20 мг.

Детям необходимо назначать дексаметазон в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> (но не более 20 мг) до начала применения первой дозы препарата Блинцито в первом цикле, а также в случае возобновления инфузии после перерыва продолжительностью 4 часа и более в первом цикле.

Рекомендовано проведение интратекальной профилактической химиотерапии до и во время терапии препаратом Блинцито с целью профилактики рецидива ОЛЛ в центральной нервной системе.

*Коррекция дозы*

Следует рассмотреть вопрос о временной или полной отмене препарата Блинцито при развитии следующих тяжелых (3-й степени) или угрожающих жизни (4-й степени) проявлений токсичности (см. раздел 4.4): синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли, нейротоксичность, повышение активности печеночных ферментов и другие клинически значимые нежелательные явления.

Если перерыв в терапии после развития нежелательной реакции не превышает 7 дней, следует продолжить тот же цикл терапии до суммарной продолжительности инфузии 28 дней, считая дни как до, так и после временного прекращения данного цикла. Если период временного прекращения терапии после развития нежелательной реакции превышает 7 дней, начинают новый цикл терапии. Если период разрешения проявлений токсичности составляет более 14 дней, необходимо полностью отменить препарат Блинцито, за исключением наличия других рекомендаций в таблице 5 ниже.

**Таблица 5. Рекомендации по устранению проявлений токсичности (кроме случаев развития синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICANS))**

| Проявления токсичности                             | Степень тяжести* | Действия у пациентов с массой тела 45 кг и более                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Действия у пациентов с массой тела менее 45 кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синдром выброса цитокинов, синдром лизиса опухолей | Степень 3        | Приостановить терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений токсичности, а затем возобновить ее в дозе 9 мкг/сутки. Повысить дозу до 28 мкг/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Приостановить терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений токсичности, а затем возобновить ее в дозе 5 мкг/м <sup>2</sup> /сутки. Повысить дозу до 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                    | Степень 4        | Полностью отменить терапию препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Полностью отменить терапию препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Нейротоксичность (кроме случаев развития ICANS)    | Степень 3        | Приостановить терапию препаратом Блинцито до снижения тяжести проявлений токсичности до не более 1-й степени (легкой), но не менее чем на 3 дня, затем возобновить терапию препаратом Блинцито в дозе 9 мкг/сутки. Повысить дозу до 28 мкг/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. При возобновлении терапии необходима премедикация дексаметазоном в дозе 24 мг. Затем дозу дексаметазона постепенно снижают в течение 4 дней. В случае развития проявлений токсичности при применении препарата в дозе 9 мкг/сутки, или если для их разрешения требуется более 7 дней, необходимо полностью отменить терапию препаратом Блинцито. | Приостановить терапию препаратом Блинцито до снижения тяжести проявлений токсичности до не более 1-й степени (легкой), но не менее чем на 3 дня, затем возобновить терапию препаратом Блинцито в дозе 5 мкг/м <sup>2</sup> /сутки. Повысить дозу до 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. В случае развития проявлений токсичности при применении препарата в дозе 5 мкг/м <sup>2</sup> /сутки, или если для их разрешения требуется более 7 дней, необходимо полностью отменить терапию препаратом Блинцито. |

| Проявления токсичности                                                            | Степень тяжести* | Действия у пациентов с массой тела 45 кг и более                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Действия у пациентов с массой тела менее 45 кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | Степень 4        | Полностью отменить терапию препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Полностью отменить терапию препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Повышение активности печеночных ферментов                                         | Степень 3        | Если повышение является клинически значимым, приостановить терапию препаратом Блинцито до снижения тяжести проявлений токсичности до не более 1-й степени (легкой), затем возобновить терапию препаратом Блинцито в дозе 9 мкг/сутки. Повысить дозу до 28 мкг/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. | Если повышение является клинически значимым, приостановить терапию препаратом Блинцито до снижения тяжести проявлений токсичности до не более 1-й степени (легкой), затем возобновить терапию препаратом Блинцито в дозе 5 мкг/м <sup>2</sup> /сутки. Повысить дозу до 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. |
|                                                                                   | Степень 4        | Рассмотреть вопрос о полной отмене терапии препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                          | Рассмотреть вопрос о полной отмене терапии препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Другие клинически значимые (согласно оценке лечащего врача) нежелательные реакции | Степень 3        | Приостановить терапию препаратом Блинцито до снижения тяжести проявлений токсичности до не более 1-й степени (легкой), затем возобновить терапию препаратом Блинцито в дозе 9 мкг/сутки. Повысить дозу до 28 мкг/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности.                                              | Приостановить терапию препаратом Блинцито до снижения тяжести проявлений токсичности до не более 1-й степени (легкой), затем возобновить терапию препаратом Блинцито в дозе 5 мкг/м <sup>2</sup> /сутки. Повысить дозу до 15 мкг/м <sup>2</sup> /сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности.                                              |
|                                                                                   | Степень 4        | Рассмотреть вопрос о полной отмене терапии препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                          | Рассмотреть вопрос о полной отмене терапии препаратом Блинцито.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\* Согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (CTCAE) версии 4.0 Национального института рака США (NCI) степень 3 — это тяжелые, а степень 4 — жизнеугрожающие нежелательные явления.

**Таблица 6. Рекомендации по устранению синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICANS)**

| Степень тяжести <sup>а</sup> | Наблюдаемые симптомы <sup>б</sup>                                                                                                                 | Действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Степень 1                    | Оценка по шкале ICE <sup>с</sup> : 7–9 или сниженный уровень сознания <sup>д</sup> : пробуждается спонтанно.<br><i>Оценка по шкале CAPD: 1–8*</i> | <p>Прервать терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений синдрома ICANS. При возобновлении терапии за 1–3 часа до применения блинатумаба необходимо применять дексаметазон в дозе до 20 мг в качестве премедикации.</p> <p>Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения неврологических симптомов и рассмотреть возможность обращения к неврологу для проведения дальнейшего обследования и лечения.</p> <p>Необходимо рассмотреть возможность применения противосудорожных лекарственных препаратов, не обладающих седативным действием (например, левитирацетама), для профилактики судорожных припадков.</p> <p><i>Действия у пациентов с массой тела 45 кг и более</i><br/>Необходимо рассмотреть возможность применения до 3 доз дексаметазона не более чем по 8 мг/доза в течение 24 часов.</p> <p><i>Действия у пациентов с массой тела менее 45 кг</i><br/>Необходимо рассмотреть возможность применения дексаметазона, общая суточная доза которого должна составлять до 0,2–0,4 мг/кг/сутки (максимум 24 мг/сутки).</p> |

| Степень тяжести <sup>a</sup> | Наблюдаемые симптомы <sup>b</sup>                                                                                                                 | Действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Степень 2                    | <p>Оценка по шкале ICE<sup>c</sup>: 3–6 или сниженный уровень сознания<sup>d</sup>: пробуждается от голоса.</p> <p>Оценка по шкале CAPD: 1–8*</p> | <p>Прервать терапию препаратом Блинцито.<br/>Применять терапию дексаметазоном.</p> <p><i>Пациенты с массой тела 45 кг и более</i><br/>Применять до 3 доз дексаметазона в сутки не более чем по 8 мг/доза (максимум 24 мг/сутки) на протяжении 2 дней или до разрешения явления, в зависимости от того, что произойдет раньше.</p> <p><i>Пациенты с массой тела менее 45 кг</i><br/>Применять 3 дозы дексаметазона так, чтобы общая суточная доза составляла не менее 0,2–0,4 мг/кг/сутки (максимум 24 мг в сутки) на протяжении 2 дней или до разрешения явления, в зависимости от того, что произойдет раньше.</p> <p>Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения у них неврологических симптомов и рассмотреть возможность обращения к неврологу и другим специалистам для проведения дальнейшего обследования и лечения.</p> <p>Необходимо рассмотреть возможность применения противосудорожных лекарственных препаратов, не обладающих седативным действием (например, леветирацетама), для профилактики судорожных припадков.</p> <p><i>Действия у пациентов с массой тела 45 кг и более</i><br/>Прервать терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений синдрома ICANS, а затем возобновить ее в дозе 9 мкг/сутки. Повысить дозу до 28 мкг/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. При возобновлении терапии за 1–3 часа до применения блинатумомаба необходимо применять дексаметазон в дозе до 20 мг в качестве премедикации.</p> <p><i>Действия у пациентов с массой тела менее 45 кг</i><br/>Прервать терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений синдрома ICANS, а затем возобновить ее в дозе 5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. Повысить дозу до 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. При возобновлении терапии за 1–3 часа до применения блинатумомаба необходимо применять дексаметазон в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза — 20 мг) в качестве премедикации.</p> |

| Степень тяжести <sup>а</sup> | Наблюдаемые симптомы <sup>б</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Степень 3                    | <p>Оценка по шкале ICE<sup>с</sup>: 0–2 или сниженный уровень сознания<sup>д</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пробуждается только от тактильного стимула;</li> </ul> <p>или эпилептический припадок<sup>д</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• любой клинический припадок, очаговый или генерализованный, который быстро разрешается, или</li> <li>• бессудорожный припадок на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), который разрешается при вмешательстве;</li> </ul> <p>или повышенное внутричерепное давление/отек мозга:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фокальный/локальный отек при нейровизуализации<sup>д</sup></li> </ul> <p>Оценка по шкале CAPD: <math>\geq 9</math></p> | <p>Прервать терапию препаратом Блинцито.<br/>Применять терапию дексаметазоном.</p> <p><i>Пациенты с массой тела 45 кг и более</i><br/>Применять 3 дозы дексаметазона в сутки по 8 мг/доза (максимум 24 мг/сутки) до снижения тяжести явления до степени 1 и менее, а затем постепенно уменьшать дозу в соответствии с клиническими показаниями.</p> <p><i>Пациенты с массой тела менее 45 кг</i><br/>Применять дексаметазон так, чтобы общая суточная доза составляла не менее 0,2–0,4 мг/кг/сутки (максимум 24 мг/сутки) до снижения тяжести явления до степени 1 и меньше, а затем постепенно уменьшать дозу в соответствии с клиническими показаниями.</p> <p>Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения у них неврологических симптомов и рассмотреть возможность обращения к неврологу и другим специалистам для проведения дальнейшего обследования и лечения.</p> <p>Необходимо рассмотреть возможность применения противосудорожных лекарственных препаратов, не обладающих седативным действием (например, леветирацетама), для профилактики судорожных припадков.</p> <p>Провести поддерживающую терапию, которая может включать в себя интенсивное лечение.</p> <p><i>Действия у пациентов с массой тела 45 кг и более</i><br/>Прервать терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений синдрома ICANS, а затем возобновить ее в дозе 9 мкг/сутки. Повысить дозу до 28 мкг/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. При возобновлении терапии за 1–3 часа до применения блинатумаба необходимо применять дексаметазон в дозе до 20 мг в качестве премедикации. Если при применении препарата в дозе 9 мкг/сутки возникают проявления токсичности или для их устранения требуется более 7 дней, необходимо полностью отменить терапию препаратом Блинцито.</p> |

| Степень тяжести <sup>a</sup> | Наблюдаемые симптомы <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | Действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><i>Действия у пациентов с массой тела менее 45 кг</i><br/>Прервать терапию препаратом Блинцито до устранения проявлений синдрома ICANS, а затем возобновить ее в дозе 5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. Повысить дозу до 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки через 7 дней терапии при отсутствии рецидива проявлений токсичности. При возобновлении терапии за 1–3 часа до применения блинатумомаба необходимо применять дексаметазон в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза — 20 мг/сутки) в качестве премедикации. Если при применении препарата в дозе 5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки возникают проявления токсичности или для их устранения требуется более 7 дней, необходимо полностью отменить терапию препаратом Блинцито.</p> <p><i>Действия у всех пациентов</i><br/>Полностью прекратить терапию препаратом Блинцито при возникновении более одного судорожного припадка.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Степень 4                    | <p>Оценка по шкале ICE<sup>c</sup> равен 0 или сниженный уровень сознания<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациент не может проснуться или для пробуждения ему требуются энергичные или повторяющиеся тактильные стимулы, или</li> <li>• ступор или кома;</li> </ul> | <p>Полностью прекратить терапию препаратом Блинцито. Применять терапию дексаметазоном.</p> <p><i>Пациенты с массой тела 45 кг и более</i><br/>Применять 3 дозы дексаметазона в сутки по 8 мг/доза до снижения тяжести явления до степени 1 и менее, а затем постепенно уменьшать дозу в соответствии с клиническими показаниями.<br/>В качестве альтернативного варианта можно рассмотреть возможность внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3 дней, а затем постепенного уменьшения дозы в соответствии с клиническими показаниями.</p> <p><i>Пациенты с массой тела менее 45 кг</i><br/>Применять дексаметазон так, чтобы общая суточная доза составляла не менее 0,2–0,4 мг/кг/сутки до снижения тяжести явления до степени 1 и менее, а затем постепенно уменьшать дозу в соответствии с клиническими показаниями.<br/>В качестве альтернативного варианта можно рассмотреть возможность внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг/сутки (максимум 1000 мг/сутки), разделенной на равные части, на протяжении 3 дней, а затем постепенного уменьшения дозы в соответствии с клиническими показаниями.</p> |

| Степень тяжести <sup>a</sup> | Наблюдаемые симптомы <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | <p>или эпилептический припадок<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• опасный для жизни длительный припадок (&gt; 5 мин), или</li> <li>• повторяющиеся клинические или по данным ЭЭГ припадки без возврата к исходному уровню между ними;</li> </ul> <p>или двигательные нарушения<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глубокая очаговая двигательная слабость (гемипарез или парапарез);</li> </ul> <p>или повышенное внутричерепное давление / отек мозга<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузный отек мозга при нейровизуализации, или</li> <li>• децеребрационная или декортикационная поза, или</li> <li>• паралич VI черепного нерва, или</li> <li>• отек диска зрительного нерва, или</li> <li>• триада Кушинга</li> </ul> <p><i>Невозможно оценить по шкале CAPD*</i></p> | <p>Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения у них неврологических симптомов и рассмотреть возможность обращения к неврологу и другим специалистам для проведения дальнейшего обследования и лечения.</p> <p>Необходимо рассмотреть возможность применения противосудорожных лекарственных препаратов, не обладающих седативным действием (например, левитирацетам), для профилактики судорожных припадков.</p> <p>Провести поддерживающую терапию, которая может включать в себя интенсивное лечение.</p> |

В случае пациентов в возрасте 12 лет и старше используется шкала для оценки энцефалопатии, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (ICE).

В случае пациентов младше 12 лет используется Корнельская шкала оценки делирия у детей (CAPD). Подробная информация об оценке по шкале CAPD представлена в статье Lee, et al, 2019.

<sup>a</sup> Согласно шкале Американского общества специалистов по трансплантации и клеточной терапии (ASTCT) 2019 г.

<sup>b</sup> Лечение определяется в зависимости от наиболее серьезного явления, не вызванного какими-либо другими причинами.

<sup>c</sup> Если пациента можно привести в сознание, и он способен пройти оценку своего состояния по шкале ICE, необходимо оценить:

ориентацию (ориентацию на год, месяц, город, больницу = 4 балла); называние предметов (назовите 3 объекта, например, укажите на часы, ручку, пуговицу = 3 балла); выполнение команд (например, «покажите мне 2 пальца» или «закройте глаза и высуньте язык» = 1 балл); письмо (способность написать стандартное предложение = 1 балл); и внимание (обратный счет от 100 десятками = 1 балл). Если пациент не приходит в себя и не может выполнить оценку ICE (степень 4 ICANS) = 0 баллов.

<sup>d</sup> Не вызвано какими-либо другими причинами.

<sup>e</sup> При упоминании терапии дексаметазоном всегда подразумевается дексаметазон или эквивалентные лекарственные препараты.

\* Баллы в диапазоне от 1 до 8 могут указывать на отсутствие нарушений или синдром ICANS степени 1 и степени 2; в дополнение к этой оценке необходимо проводить клиническую оценку состояния пациента.

## Особые группы пациентов

### *Лица пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) не требуется (см. раздел 5.1). Опыт применения препарата Блинцито у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет ограничен.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Согласно результатам анализа фармакокинетики не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность применения препарата Блинцито у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не исследовались.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Согласно результатам анализа фармакокинетики исходная функция печени не оказывала влияние на значение экспозиции блинатумаба, и поэтому коррекция начальной дозы препарата в данной ситуации не требуется (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность препарата Блинцито у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не исследовались.

## Дети

Опыт применения препарата Блинцито у детей  $< 1$  года ограничен. Имеющиеся на сегодняшний день данные по применению препарата у детей приведены в разделах 4.8 и 5.1.

## Способ применения

Для внутривенного введения.

Препарат Блинцито вводится с использованием инфузионной помпы путем длительной внутривенной инфузии с постоянной скоростью введения в течение до 96 часов. Помпа должна быть программируемой и неэластомерной, а также иметь режим блокировки и систему сигнализации.

Начальный объем препарата (270 мл) превышает объем препарата, который необходимо ввести пациенту (240 мл), и обеспечивает заполнение системы для внутривенных инфузий и получение пациентом полной дозы препарата Блинцито.

Инфузия приготовленного раствора препарата Блинцито для инфузий, согласно инструкциям, приведенным на этикетке подготовленного инфузионного пакета, осуществляется с постоянной скоростью, возможные значения которой перечислены ниже:

- скорость инфузии — 10 мл/ч (длительность инфузии — 24 часа);
- скорость инфузии — 5 мл/ч (длительность инфузии — 48 часов);
- скорость инфузии — 3,3 мл/ч (длительность инфузии — 72 часа);
- скорость инфузии — 2,5 мл/ч (длительность инфузии — 96 часов).

Приготовленный раствор препарата Блинцито для инфузий вводится с помощью системы для внутривенных инфузий с установленным стерильным апиногенным фильтром с диаметром пор 0,2 мкм и низким связыванием белков.

**Важное примечание: не промывайте инфузионную систему, через которую вводится препарат Блинцито, особенно при замене инфузионного пакета. Промывка при замене инфузионного пакета или завершении инфузии может привести к передозировке и развитию осложнений. При использовании многопросветного венозного катетера препарат Блинцито должен вводиться через определенный просвет.**

Выбор длительности инфузии должен осуществляться лечащим врачом с учетом частоты замены инфузионного пакета и массы тела пациента. Целевая вводимая терапевтическая доза препарата Блинцито при этом не изменяется.

#### *Замена инфузионного пакета*

Необходима замена инфузионного пакета с периодичностью не реже 1 раза в 96 часов; данная процедура осуществляется медицинским работником ввиду необходимости соблюдения стерильности.

Инструкции по обращению с лекарственным препаратом и приготовлению инфузионного раствора перед применением см. в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к блинатумомабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование и номер серии применяемого препарата.

#### Неврологические нарушения, включая синдром ICANS

В процессе применения препарата отмечались случаи неврологических нарушений, в том числе с летальным исходом. Неврологическими нарушениями 3 или более высокой степени (согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений версии 4.0) (т. е. тяжелыми или угрожающими жизни), включая синдром ICANS, отмечавшимися после начала терапии блинатумомабом, являлись энцефалопатия, судорожные припадки, нарушения речи, нарушения сознания, спутанность сознания, дезориентация и нарушения координации движений и равновесия. У пациентов, у которых отмечались неврологические нарушения, медиана времени до их первого эпизода находилась в диапазоне первых 2 недель терапии; большинство из них разрешились после временного прекращения терапии, и они нечасто приводили к отмене препарата Блинцито.

Пожилые пациенты могут быть более склонны к развитию серьезных неврологических нарушений, в частности, когнитивных расстройств, энцефалопатии и спутанности сознания.

Пациенты, имеющие в анамнезе неврологические признаки и симптомы (в частности головокружение, гипестезию, гипорефлексию, тремор, дизестезию, парестезию и нарушение памяти), характеризовались более высокой частотой неврологических нарушений (в частности тремора, головокружения, спутанности сознания, энцефалопатии и атаксии). У данных пациентов медиана времени до развития первого неврологического нарушения соответствовала первому циклу терапии.

Опыт применения препарата у пациентов с наличием в анамнезе или на момент исследования клинически значимой патологии ЦНС (в частности эпилепсии, судорожных припадков, пареза, афазии, инсульта, тяжелых повреждений головного мозга, деменции, болезни Паркинсона, патологии мозжечка, синдрома органического поражения головного мозга и психозов) ограничен, поскольку они исключались из клинических исследований.

Существует вероятность повышенного риска неврологических нарушений в этой популяции пациентов. Необходимо тщательно соотносить потенциальную пользу терапии с риском неврологических нарушений и с особой осторожностью использовать препарат Блинцито у этих пациентов.

Опыт применения блинатумомаба у пациентов с документированным поражением ЦНС или спинномозговой жидкости (СМЖ) при ОЛЛ ограничен. Однако в клинических исследованиях пациенты получали блинатумомаб после элиминации бластов из СМЖ в результате применения терапии, направленной на ЦНС (например, интратекальной химиотерапии). Поэтому после элиминации бластов из СМЖ возможно начало терапии препаратом Блинцито.

У пациентов с синдромом Дауна может наблюдаться повышенный риск развития судорожных припадков при применении препарата Блинцито, поэтому необходимо рассмотреть возможность применения у таких пациентов препаратов для профилактики судорожных припадков перед началом применения препарата Блинцито.

Рекомендуется проведение неврологического обследования до начала терапии препаратом Блинцито и клинический мониторинг пациентов на предмет признаков и симптомов неврологических нарушений, включая синдром ICANS (например, путем теста почерка, который может выполняться в рамках обширного неврологического обследования). Для коррекции этих признаков и симптомов может потребоваться временная или полная отмена терапии препаратом Блинцито и (или) терапия кортикостероидами (см. раздел 4.2). При развитии судорожных припадков рекомендуется вторичная профилактика соответствующим антиконвульсантом (например, левитирацетамом).

### Инфекции

У пациентов, получавших блинатумомаб, отмечались серьезные инфекции, в том числе сепсис, пневмония, бактериемия, оппортунистические инфекции и инфекции в месте установки катетера, некоторые из которых угрожали жизни или привели к летальному исходу. У взрослых пациентов с исходным функциональным статусом 2 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) отмечалась более высокая частота серьезных инфекций, чем у пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG < 2. Опыт применения препарата Блинцито у пациентов с активными неконтролируемыми инфекциями ограничен.

Пациенты, получающие препарат Блинцито, должны клинически наблюдаться на предмет признаков и симптомов инфекций и получать соответствующее лечение. Лечение инфекций может требовать временного или полного прекращения терапии препаратом Блинцито (см. раздел 4.2).

### Синдром высвобождения цитокинов и инфузионные реакции

У пациентов, получавших препарат Блинцито, отмечались случаи синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), которые угрожали жизни или привели к летальному исходу ( $\geq 4$  степени) (см. раздел 4.8).

Серьезными нежелательными реакциями, которые могли являться признаками или симптомами СВЦ, являются пирексия, астения, головная боль, гипотензия, повышение концентрации общего билирубина и тошнота; нечасто эти нежелательные явления приводили к досрочной отмене терапии препаратом Блинцито. Медиана времени до развития СВЦ составляла 2 дня. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет признаков и симптомов этих нежелательных явлений.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и синдром повышенной проницаемости капилляров (СППК) (например, гипотензия, гипоальбуминемия,

отеки и гемоконцентрация) часто отмечаются при СВЦ (см. раздел 4.8). Пациенты, у которых отмечается развитие СППК, должны незамедлительно получать соответствующее лечение.

При СВЦ нечасто отмечались случаи гемофагоцитарного синдрома/синдрома активации макрофагов.

Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от проявлений СВЦ (см. раздел 4.8). Инфузионные реакции обычно развиваются быстро (в течение 48 часов после начала инфузии). Однако у ряда пациентов отмечались отсроченные инфузионные реакции или таковые развивались во время последующих циклов терапии. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет инфузионных реакций, особенно в начале первого и второго циклов терапии, и получать соответствующее лечение. С целью уменьшения выраженности пирексии в течение первых 48 часов каждого цикла терапии рекомендуется использование антипиретиков (например, парацетамола). С целью снижения риска СВЦ важно начинать терапию препаратом Блинцито (с 1-го по 7-й день 1-го цикла терапии) в рекомендуемой начальной дозе (см. раздел 4.2).

Коррекция этих реакций может требовать временного или полного прекращения терапии препаратом Блинцито (см. раздел 4.2).

#### Синдром лизиса опухоли

У пациентов, получавших препарат Блинцито, отмечались случаи синдрома лизиса опухоли (СЛО), в том числе жизнеугрожающие или летальные ( $\geq 4$  степени).

В процессе терапии препаратом Блинцито необходимы соответствующие профилактические меры, в том числе агрессивная гидратация и антигиперурикемическая терапия (например, аллопуринолом или расбуриказой), с целью профилактики и коррекции СЛО, особенно у пациентов с выраженным лейкоцитозом или большой опухолевой массой. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет признаков и симптомов СЛО, в том числе с контролем функции почек и водного баланса в течение первых 48 часов после первой инфузии препарата. В клинических исследованиях у пациентов с нарушением функции почек средней тяжести отмечалась более высокая частота СЛО по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек или ее нарушением легкой степени тяжести. Коррекция этих реакций может требовать временного или полного прекращения терапии препаратом Блинцито (см. раздел 4.2).

#### Нейтропения и фебрильная нейтропения

У пациентов, получавших препарат Блинцито, отмечались случаи нейтропении и фебрильной нейтропении, в том числе жизнеугрожающие. Необходим мониторинг лабораторных показателей (в том числе, но не только: количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов) в течение инфузии препарата Блинцито, особенно в течение первых 9 дней первого цикла терапии, а также адекватная коррекция данных реакций.

#### Повышение активности печеночных ферментов

Терапия препаратом Блинцито ассоциировалась с транзиторным повышением активности печеночных ферментов. Большинство данных случаев наблюдалось в течение первой недели терапии и не требовало временного прекращения или полной отмены препарата Блинцито (см. раздел 4.8).

Необходим мониторинг активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и концентрации общего билирубина в крови до начала и в процессе терапии препаратом Блинцито, особенно в течение первых 48 часов первых двух циклов терапии. Коррекция этих реакций может требовать временного или полного прекращения терапии препаратом Блинцито (см. раздел 4.2).

## Панкреатит

Случаи панкреатита, в том числе жизнеугрожающие или летальные, отмечались у пациентов, получавших препарат Блинцито, в клинических исследованиях и в процессе его применения в период после регистрации препарата. Высокодозная терапия стероидами может в некоторых случаях способствовать развитию панкреатита.

Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет признаков и симптомов панкреатита путем физикального обследования, лабораторных анализов сыворотки крови (амилазы и липазы) и исследований брюшной полости (например, ультразвукового исследования) и других адекватных диагностических исследований. Коррекция панкреатита может требовать временного или полного прекращения терапии препаратом Блинцито (см. раздел 4.2).

## Лейкоэнцефалопатия, в том числе прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Случаи лейкоэнцефалопатии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отмечались у пациентов, получавших препарат Блинцито, особенно получавших ранее лучевую терапию на область черепа и антилейкемическую химиотерапию (в том числе системную терапию высокими дозами метотрексата или интратекальную терапию цитарабином). Клиническое значение этих изменений, регистрируемое при лучевых исследованиях, неизвестно.

Вследствие потенциального риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) пациенты должны наблюдаться на предмет соответствующих признаков и симптомов. При подозрении на ее развитие следует рассмотреть вопрос о проведении консультации невролога, проведении МРТ головного мозга и исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) (см. раздел 4.8).

## Рецидив CD19-отрицательного ОЛЛ

У пациентов с рецидивом, получавших препарат Блинцито, наблюдались случаи CD19-отрицательного ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов. При проведении исследования костного мозга необходимо уделять особое внимание оценке экспрессии CD19.

## Трансформация ОЛЛ в острую миелоидную лейкемию (ОМЛ)

Трансформация ОЛЛ в ОМЛ редко отмечалась у пациентов с рецидивом, получавших препарат Блинцито, в том числе у пациентов без иммунофенотипических и (или) цитогенетических аномалий в первичном диагнозе. Необходим контроль всех пациентов с рецидивом на наличие ОМЛ.

## Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами в процессе или после завершения терапии препаратом Блинцито не исследовалась. Поэтому не рекомендуется вакцинация живыми вирусными вакцинами в течение минимум 2 недель до начала терапии препаратом Блинцито, в течение курса терапии им и до восстановления количества В-лимфоцитов до нормального уровня после последнего цикла терапии.

Вследствие потенциального истощения В-лимфоцитов у новорожденных после введения блинатумомаба в период беременности, необходим контроль состояния новорожденных на предмет истощения количества В-лимфоцитов, а также необходимо отложить иммунизацию живыми вирусными вакцинами до восстановления количества В-лимфоцитов у ребенка (см. раздел 4.6).

## Контрацепция

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в течение курса терапии препаратом Блинцито, а также в течение минимум 48 часов после него (см. раздел 4.6).

### Ошибки применения препарата

Отмечались случаи ошибок применения препарата Блинцито. Исключительную важность имеет соблюдение инструкции по приготовлению (в том числе восстановлению и разведению) и введению препарата с целью минимизации данных ошибок (в том числе применения препарата в недостаточной дозе и передозировки) (см. раздел 4.2).

### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в объеме, вводимом в течение 24 часов, т. е. по сути «не содержит натрия».

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Формальные исследования по оценке лекарственных взаимодействий не проводились. Результаты исследования *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют о том, что блинатумомаб не оказывает влияния на активность изоферментов CYP450.

В начальном периоде терапии препаратом Блинцито отмечается транзиторное высвобождение цитокинов в течение первых дней терапии, что может подавлять активность изоферментов CYP450. Пациенты, получающие лекарственные средства, воздействующие на активность CYP450 и транспортеров субстратов с узким терапевтическим индексом, должны наблюдаться на предмет нежелательных эффектов (например, варфарин) или концентрации данных препаратов в крови (например, циклоспорин) в течение этого периода времени. Доза одновременно используемого лекарственного средства должна корректироваться при необходимости.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в течение курса терапии блинатумомабом, а также в течение минимум 48 часов после него (см. раздел 4.4).

### Беременность

Исследования репродуктивной токсичности блинатумомаба не проводились. В исследовании эмбриофетальной токсичности, проведенном на мышах с использованием мышинной суррогатной молекулы, никакие признаки эмбриотоксичности или тератогенности не обнаружены (см. раздел 5.3). У беременных мышей наблюдалось ожидаемое истощение В- и Т-клеток, но гематологические эффекты на плод не оценивались.

Данные о применении блинатумомаба беременными женщинами отсутствуют.

Блинатумомаб не следует применять во время беременности, если потенциальная польза для матери не превышает возможный риск для плода.

При применении препарата во время беременности у новорожденных может наблюдаться истощение В-клеток, обусловленное его фармакологическими свойствами. Следовательно, необходим контроль состояния новорожденных на предмет истощения В-клеток, а вакцинацию живыми вирусными вакцинами следует отложить до восстановления количества В-клеток у ребенка (см. раздел 4.4).

### Лактация

Не установлено, проникает ли блинатумомаб или его метаболиты в грудное молоко, но с учетом его фармакологических свойств нельзя исключать риск для грудных детей. Поэтому в качестве меры предосторожности грудное вскармливание противопоказано во время и по крайней мере в течение 48 часов введения блинатумомаба.

## Фертильность

Исследования для оценки воздействия блинатумомаба на фертильность не проводились. Никакого нежелательного воздействия на репродуктивные органы самцов и самок мыши в 13-недельных исследованиях токсичности с мышинной суррогатной молекулой не обнаружено (см. раздел 5.3).

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Блинатумомаб оказывает значительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Возможно развитие спутанности сознания и дезориентации, нарушение координации движений и равновесия, а также повышение риска судорожных припадков и нарушений сознания (см. раздел 4.4). Вследствие потенциального риска неврологических нарушений пациенты, получающие блинатумомаб, должны воздерживаться от управления автомобилем, участия в опасной трудовой или иной деятельности, в частности, управления транспортными средствами или работы с тяжелыми или потенциально опасными механизмами, в процессе терапии данным препаратом. Пациенты должны быть проинструктированы о возможности развития у них неврологических нарушений.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Описанные в данном разделе нежелательные реакции были выявлены в клинических исследованиях у пациентов с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 1045).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые могут развиваться в процессе терапии блинатумомабом, являются инфекции (22,6 %), неврологические нарушения (12,2 %), нейтропения/фебрильная нейтропения (9,1 %), синдром высвобождения цитокинов (2,7 %) и синдром лизиса опухоли (0,8 %).

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись: пирексия (70,8 %), инфекции, обусловленные неуточненным патогеном (41,4 %), инфузионные реакции (33,4 %), головная боль (32,7 %), тошнота (23,9 %), анемия (23,3 %), тромбоцитопения (21,6 %), отеки (21,4 %), нейтропения (20,8 %), фебрильная нейтропения (20,4 %), диарея (19,7 %), рвота (19,0 %), кожные высыпания (18,0 %), повышение активности печеночных ферментов (17,2 %), кашель (15,0 %), бактериальные инфекции (14,1 %), тремор (14,1 %), синдром высвобождения цитокинов (13,8 %), лейкопения (13,8 %), запор (13,5 %), снижение концентрации иммуноглобулинов (13,4 %), вирусные инфекции (13,3 %), гипотензия (13,0 %), боль в спине (12,5 %), озноб (11,7 %), боль в животе (10,6 %), тахикардия (10,6 %), бессонница (10,4 %), боль в конечности (10,1 %) и грибковые инфекции (9,6 %).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции сгруппированы по классам систем органов и категориям частоты встречаемости. При этом категории частоты встречаемости определяли на основании исходных значений частоты каждой нежелательной реакции в клинических исследованиях у пациентов с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 1045). В рамках каждого класса систем органов нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Частота возникновения определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\,000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющимся данным оценить невозможно). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты возникновения в каждом классе системы органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA).

| Класс систем органов MedDRA                        | Очень часто                                                                                                                                 | Часто                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Нечасто                                          |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                 | Бактериальные инфекции <sup>a, b</sup><br>Вирусные инфекции <sup>a, b</sup><br>Инфекции, вызванные неуточненными патогенами <sup>a, b</sup> | Сепсис<br>Пневмония<br>Грибковые инфекции <sup>a, b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Фебрильная нейтропения<br>Анемия <sup>1</sup><br>Нейтропения <sup>2</sup><br>Тромбоцитопения <sup>3</sup><br>Лейкопения <sup>4</sup>        | Лейкоцитоз <sup>5</sup><br>Лимфопения <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Лимфаденопатия<br>Гематофагоцитарный гистиоцитоз |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | Синдром высвобождения цитокинов <sup>a</sup>                                                                                                | Гиперчувствительность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Цитокиновый шторм                                |
| Нарушения метаболизма и питания                    |                                                                                                                                             | Синдром лизиса опухоли                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |
| Психические нарушения <sup>a</sup>                 | Бессонница <sup>18</sup>                                                                                                                    | Спутанность сознания <sup>18</sup><br>Дезориентация <sup>18</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |
| Нарушения со стороны нервной системы <sup>a</sup>  | Головная боль <sup>18</sup><br>Тремор <sup>18</sup>                                                                                         | Энцефалопатия <sup>18</sup><br>Афазия <sup>18</sup><br>Парестезия <sup>18</sup><br>Судорожный припадок <sup>18</sup><br>Когнитивное расстройство <sup>18</sup><br>Нарушение памяти<br>Головокружение <sup>18</sup><br>Сонливость <sup>18</sup><br>Гипестезия <sup>18</sup><br>Нарушение со стороны черепно-мозговых нервов <sup>b</sup><br>Атаксия <sup>18</sup><br>Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) | Нарушение речи <sup>18</sup>                     |
| Нарушения со стороны сердца                        | Тахикардия <sup>7</sup>                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |

| Класс систем органов MedDRA                                                    | Очень часто                                                                                                        | Часто                                                                             | Нечасто                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Гипотензия <sup>8</sup><br>Гипертензия <sup>9</sup>                                                                | Приливы крови                                                                     | Синдром повышенной проницаемости капилляров                            |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель                                                                                                             | Одышка<br>Продуктивный кашель<br>Дыхательная недостаточность<br>Свистящее дыхание | Одышка при физической активности<br>Острая дыхательная недостаточность |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Тошнота<br>Диарея<br>Рвота<br>Запор<br>Боль в животе                                                               |                                                                                   | Панкреатит <sup>a</sup>                                                |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                                                                                                                    | Гипербилирубинемия <sup>a, 10</sup>                                               |                                                                        |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Кожные высыпания <sup>11</sup>                                                                                     |                                                                                   |                                                                        |
| Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани                  | Боль в спине<br>Боль в конечности                                                                                  | Боль в костях                                                                     |                                                                        |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     | Пирексия <sup>12</sup><br>Озноб<br>Отек <sup>13</sup>                                                              | Боль в грудной клетке <sup>14</sup><br>Боль                                       |                                                                        |
| Лабораторные и инструментальные данные                                         | Повышение активности печеночных ферментов <sup>a, 15</sup><br>Снижение концентрации иммуноглобулинов <sup>16</sup> | Увеличение массы тела<br>Повышение активности щелочной фосфатазы в крови          |                                                                        |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур                                     | Инфузионные реакции <sup>17</sup>                                                                                  |                                                                                   |                                                                        |

<sup>a</sup> Дополнительная информация представлена в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

<sup>b</sup> Групповые термины MedDRA высокого уровня (MedDRA версии 23.0).

Термины нежелательных явлений, соответствующие идентичным патологическим состояниям, группировались в приведенной выше таблице в виде одной нежелательной реакции. При этом термины группировались следующим образом:

- <sup>1</sup> Анемия включала анемию и снижение концентрации гемоглобина.
- <sup>2</sup> Нейтропения включала нейтропению и снижение количества нейтрофилов.
- <sup>3</sup> Тромбоцитопения включала снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопению.
- <sup>4</sup> Лейкопения включала лейкопению и снижение количества лейкоцитов.
- <sup>5</sup> Лейкоцитоз включал лейкоцитоз и повышение количества лейкоцитов.
- <sup>6</sup> Лимфопения включала снижение количества лимфоцитов и лимфопению.
- <sup>7</sup> Тахикардия включала синусовую тахикардию, суправентрикулярную тахикардию, тахикардию, предсердную тахикардию и желудочковую тахикардию.
- <sup>8</sup> Гипотензия включала снижение артериального давления и гипотензию.
- <sup>9</sup> Гипертензия включала повышение артериального давления и гипертензию.
- <sup>10</sup> Гипербилирубинемия включала повышение концентрации билирубина в крови и гипербилирубинемия.
- <sup>11</sup> Кожные высыпания включали эритему, кожные высыпания, кожные высыпания эритематозные, кожные высыпания генерализованные, кожные высыпания макулезные, кожные высыпания макулопапулезные, кожные высыпания зудящие, кожные высыпания в месте установки катетера, кожные высыпания пустулезные, кожные высыпания генитальные, кожные высыпания папулезные и кожные высыпания везикулезные.
- <sup>12</sup> Пирексия включала повышение температуры тела и пирексию.
- <sup>13</sup> Отек включал отек костного мозга, периорбитальный отек, отек век, отек глаз, отек губ, отек лица, локальный отек, генерализованный отек, отек, периферический отек, отек в месте инфузии, отек почек, отек мошонки, отек половых органов, отек легких, отек гортани, ангиоотек, отек околоушной полости и лимфатический отек.
- <sup>14</sup> Боль в грудной клетке включала дискомфорт в груди, боль в грудной клетке, скелетно-мышечную боль в грудной клетке и некардиогенную боль в грудной клетке.
- <sup>15</sup> Повышение активности печеночных ферментов включало повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, повышение активности печеночных ферментов, повышение показателя функциональной пробы печени и повышение активности трансаминаз.
- <sup>16</sup> Снижение концентрации иммуноглобулинов включало снижение концентрации иммуноглобулина G в крови, снижение концентрации иммуноглобулина A в крови, снижение концентрации иммуноглобулина M в крови, снижение концентрации глобулинов, гипогаммаглобулинемию, гипоглобулинемию и снижение концентрации иммуноглобулинов.
- <sup>17</sup> Инфузионные реакции — составной термин, включавший инфузионную реакцию и следующие нежелательные явления, отмечавшиеся в течение первых 48 часов инфузии и длившиеся в течение  $\leq 2$  дней: пирексию, синдром высвобождения цитокинов, гипотензию, миалгию, острое повреждение почек, гипертензию, кожные высыпания, тахипноэ, отек лица, отечность лица и эритематозные кожные высыпания.
- <sup>18</sup> Эти явления могут указывать на наличие синдрома ICANS.

## Описание отдельных нежелательных реакций

### *Неврологические нарушения, включая синдром ICANS*

В рамках рандомизированного клинического исследования III фазы (N = 267) и несравнительного клинического исследования II фазы (N = 189) с участием пациентов с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, получавших препарат Блинцито, у 66,0 % пациентов отмечалась одна или несколько неврологических нежелательных реакций (в том числе психические нарушения), главным образом со стороны ЦНС. Серьезные неврологические нежелательные реакции и нежелательные неврологические реакции степени 3 или выше отмечались у 11,6 % и 12,1 % пациентов соответственно; из них наиболее часто встречавшимися серьезными нежелательными реакциями являлись энцефалопатия, тремор, афазия и спутанность сознания. Большинство неврологических нарушений (80,5 %) являлись клинически обратимыми и разрешились после приостановки терапии препаратом Блинцито. Медиана времени до развития первого нежелательного

явления находилась в рамках первых 2 недель терапии. Был зарегистрирован один случай энцефалопатии с летальным исходом в несравнительном исследовании II фазы, проводившемся на ранних сроках программы клинических исследований.

Неврологические нежелательные явления отмечались у 62,2 % взрослых пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 45). Серьезные неврологические нежелательные явления и нежелательные неврологические явления степени 3 или выше отмечались в случае каждой из этих категорий у 13,3 % взрослых пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Неврологические нежелательные явления отмечались у 71,5 % взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 137); у 22,6 % пациентов отмечались серьезные нежелательные явления. Нежелательные явления степени 3 и выше и степени 4 и выше отмечались у 16,1 % и 2,2 % взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов соответственно.

Неврологические нежелательные явления отмечались у 61,2 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии при применении препарата Блинцито поочередно с химиотерапией (N = 147). Нежелательные явления степени 3 и выше и степени 4 и выше отмечались соответственно у 28,6 % и 2,0 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии.

Случаи развития синдрома ICANS, включая случаи степени 3 и выше, отмечались в рамках клинических исследований и в период пострегистрационного применения. Наиболее частыми клиническими проявлениями синдрома ICANS были спутанность сознания, афазия, дезориентация, измененное состояние сознания, дизартрия, энцефалопатия, судорожные припадки, изменения психического состояния, сонливость и дисграфия.

Установленное время до развития синдрома ICANS варьирует от 0 до 299 дней, при этом в большинстве случаев синдром ICANS развивается в течение первых трех недель.

Принципы клинического ведения неврологических нарушений и синдрома ICANS описаны в разделе 4.2.

### *Инфекции*

У пациентов, получавших препарат Блинцито, регистрировались угрожающие жизни и летальные ( $\geq 4$  степени) вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Дополнительно к этому, в клиническом исследовании II фазы у взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным отрицательным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов отмечались случаи реактивации вирусных инфекций (например, полиомы (ВК)). У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным отрицательным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с исходным функциональным статусом 2 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) отмечалась более высокая частота серьезных инфекций по сравнению с пациентами с функциональным статусом по шкале ECOG  $< 2$ .

Инфекции отмечались у 34,7 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии при применении препарата Блинцито поочередно с химиотерапией (N = 147). Нежелательные явления степени 3 и выше и степени 4 и выше отмечались соответственно у 28,6 % и 10,2 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии.

Принципы клинического ведения инфекций приведены в разделе 4.4.

#### *Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)*

В рамках рандомизированного клинического исследования III фазы (N = 267), а также несравнительного клинического исследования II фазы (N = 189) с участием пациентов с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, получавших препарат Блинцито, у 14,7 % пациентов отмечался СВЦ. Случаи серьезного СВЦ отмечались у 2,4 % пациентов; медиана времени до их развития составляла 2 дня.

Синдром высвобождения цитокинов отмечался у 8,9 % взрослых пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 45); у 2,2 % пациентов отмечались серьезные нежелательные явления. О нежелательных явлениях степени 3 и выше или степени 4 и выше не сообщалось.

Синдром высвобождения цитокинов отмечался у 2,9 % взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 137). Нежелательные явления 3 степени и серьезные нежелательные явления отмечались соответственно у 1,5 % взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов; нежелательных явлений степени 4 и выше не отмечалось.

Синдром высвобождения цитокинов отмечался у 15,6 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии при применении препарата Блинцито поочередно с химиотерапией (N = 147). Нежелательные явления степени 3 и выше и степени 4 и выше отмечались соответственно у 4,1 % и 0,7 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии.

Синдром повышенной проницаемости капилляров отмечался у одного пациента в клиническом исследовании II фазы с участием взрослых пациентов с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов и у одного пациента в клиническом исследовании II фазы с участием взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов. Синдром повышенной проницаемости капилляров не отмечался у взрослых пациентов в клиническом исследовании II фазы с участием пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов. Синдром повышенной проницаемости капилляров отмечался у 1 пациента (0,7 %) с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии при применении препарата Блинцито поочередно с химиотерапией (N = 147), явление имело степень 3.

Принципы клинического ведения СВЦ приведены в разделе 4.4.

#### *Повышение активности печеночных ферментов*

В рамках рандомизированного клинического исследования III фазы (N = 267) и несравнительного клинического исследования II фазы (N = 189) с участием пациентов с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, получавших препарат Блинцито, у 22,4 % пациентов отмечалось повышение активности печеночных ферментов и возникновение соответствующих признаков или симптомов. Серьезные нежелательные реакции и нежелательные реакции 3 степени и выше (в частности повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ или повышение концентрации билирубина в крови) отмечались у 1,5 % и 13,6 % пациентов соответственно. Медиана времени до развития

первого эпизода данных нежелательных реакций составляла 4 дня с момента начала терапии препаратом Блинцито.

Повышенная активность печеночных ферментов отмечалась у 17,8 % взрослых пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 45); у 2,2 % пациентов отмечались серьезные нежелательные явления. Нежелательные явления степени 3 и выше и степени 4 и выше отмечались соответственно у 13,3 % и 6,7 % взрослых пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Повышение активности печеночных ферментов отмечалось у 12,4 % взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (N = 137). Нежелательные явления степени 3 и выше и степени 4 и выше соответственно отмечались у 8,0 % и 4,4 % взрослых пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Повышение активности печеночных ферментов отмечалось у 15,6 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии при применении препарата Блинцито поочередно с химиотерапией (N = 147). Явления степени 3 и выше и степени 4 и выше отмечались соответственно у 8,8 % и 2,7 % взрослых пациентов с CD19-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов во время консолидирующего этапа терапии.

Длительность нежелательных реакций со стороны печени обычно была короткой, и они быстро разрешались, часто без прекращения терапии препаратом Блинцито.

Принципы клинического ведения случаев повышения активности печеночных ферментов описаны в разделе 4.4.

#### *Панкреатит*

Случаи панкреатита (угрожавшего жизни или летального) отмечались у пациентов, получавших препарат Блинцито в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. Медиана времени до развития данных нежелательных реакций составляла 7,5 дней. Принципы клинического ведения панкреатита описаны в разделе 4.4.

#### *Лейкоэнцефалопатия, в том числе прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия*

Наблюдались случаи лейкоэнцефалопатии. У пациентов, у которых на МРТ/КТ головного мозга выявлялись изменения, соответствующие лейкоэнцефалопатии, были отмечены сопутствующие серьезные нежелательные реакции, в том числе спутанность сознания, тремор, когнитивное расстройство, энцефалопатия и судороги. Хотя существует вероятность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), до настоящего времени в клинических исследованиях подтвержденные случаи ПМЛ не зарегистрированы.

#### Особые группы пациентов

Опыт применения препарата Блинцито у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет ограничен. В целом, профили безопасности у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) и пациентов младше 65 лет, получавших препарат Блинцито, были сопоставимыми. Однако пожилые пациенты могут быть более подвержены серьезным неврологическим нежелательным явлениям, таким как когнитивное расстройство, энцефалопатия и спутанность сознания.

Пациенты пожилого возраста с МОБ-положительным ОЛЛ, получающие препарат Блинцито, могут иметь повышенный риск развития гипогаммаглобулинемии по сравнению с более молодыми пациентами. Во время проведения терапии препаратом Блинцито пациентам пожилого возраста рекомендовано контролировать концентрацию иммуноглобулинов.

Безопасность применения препарата Блинцито у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не оценивалась.

### Иммуногенность

В клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с ОЛЛ, получавших препарат Блинцито, лишь менее чем у 2 % обследованных пациентов регистрировались антитела к блинатумомабу. У большинства пациентов, у которых появлялись антитела к блинатумомабу, наблюдалась нейтрализующая активность *in vitro*. Не обнаружены антитела к блинатумомабу в клинических исследованиях с участием детей с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получавших блинатумомаб.

Продукция антител к блинатумомабу может оказывать влияние на фармакокинетику препарата Блинцито.

В целом, совокупность клинических данных подтверждает вывод о том, что антитела к блинатумомабу не свидетельствуют о каком-либо клиническом влиянии на безопасность и эффективность препарата Блинцито.

### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Блинцито у детей с отрицательным по филаделфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов оценивались в двух открытых исследованиях: в несравнительном исследовании I/II фазы (MT103-205) и рандомизированном контролируемом исследовании III фазы (20120215).

Исследование MT103-205 представляло собой несравнительное исследование применения препарата с эскалацией и последующей оценкой подбора доз у детей с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов I/II фазы, в которое было включено 70 пациентов в возрасте от 7 месяцев до 17 лет, получавших препарат в рекомендуемом режиме дозирования.

Наиболее часто регистрировавшимися серьезными нежелательными реакциями являлись: пирексия (11,4 %), фебрильная нейтропения (11,4 %), синдром высвобождения цитокинов (5,7 %), сепсис (4,3 %), инфекция, связанная с использованием устройства (4,3 %), передозировка (4,3 %), судорожные припадки (2,9 %), дыхательная недостаточность (2,9 %), гипоксия (2,9 %), пневмония (2,9 %) и полиорганная недостаточность (2,9 %).

Нежелательные реакции, отмечавшиеся у детей, получавших препарат Блинцито, были аналогичны по типу регистрировавшимся у взрослых пациентов. Нежелательными реакциями, отмечавшимися более часто (различие составляло  $\geq 10$  %) у детей по сравнению со взрослыми, являлись анемия, тромбоцитопения, лейкопения, пирексия, инфузионные реакции, увеличение массы тела и артериальная гипертензия.

Виды и частота нежелательных реакций были аналогичны у детей различных подгрупп (выделенных в зависимости от пола, возраста и географического региона).

При применении препарата в дозе, превышавшей рекомендуемую в рамках исследования MT103-205, был зарегистрирован случай летальной сердечной недостаточности на фоне угрожающего жизни синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдрома лизиса опухоли (СЛО) (см. раздел 4.4).

Применение препарата Блинцито также оценивалось у детей с первым рецидивом ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов высокого риска в рандомизированном контролируемом открытом исследовании фазы III (20120215), в рамках которого 54 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет получали препарат в рекомендуемой дозе для лечения первого рецидива ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов высокого риска. Профиль безопасности препарата Блинцито в исследовании 20120215 соответствует профилю

безопасности у исследованной популяции детей с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

#### Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

<https://www.rceth.by>

### **4.9. Передозировка**

#### Симптомы

Зарегистрированы случаи передозировки препарата Блинцито; в том числе один пациент получил данный препарат в дозе, в 133 раза превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу, в течение короткого времени. Передозировка приводила к развитию нежелательных реакций, соответствующих реакциям, наблюдавшимся при применении препарата в рекомендуемой терапевтической дозе (повышение температуры тела, тремор и головная боль).

#### Лечение

В случае передозировки необходимо временно прекратить инфузию препарата и обеспечить контроль состояния пациента. Вопрос о возобновлении терапии препаратом Блинцито в правильной терапевтической дозе должен рассматриваться после устранения всех проявлений токсичности и не ранее чем через 12 часов после прекращения инфузии (см. раздел 4.2).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX07.

#### Механизм действия

Блинатумомаб является биспецифическим активатором Т-клеток и представляет собой молекулу, селективно связывающуюся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3-комплекс Т-клеточного рецептора (ТКР) с CD19 на доброкачественных и злокачественных В-клетках. Противоопухолевая активность блинатумомаба не зависит от наличия Т-клеток, имеющих специфичные ТКР, и пептидных антигенов на поверхности опухолевых клеток, а является поликлональной по природе и независимой от вида молекул человеческого лейкоцитарного антигена (ЧЛА) на клетках-мишенях. Опосредованное блинатумомабом образование цитолитического синапса между Т-клеткой и опухолевой клеткой приводит к высвобождению протеолитических ферментов, разрушающих клетки-мишени, как в стадии пролиферации, так и в стадии покоя. Блинатумомаб транзиторно активирует экспрессию молекул клеточной адгезии, выработку цитолитических белков, высвобождение воспалительных цитокинов и пролиферацию Т-клеток и приводит к ликвидации CD19-положительных клеток.

#### Фармакодинамические эффекты

У пациентов в исследованиях наблюдались стабильные иммунные фармакодинамические ответы. Во время длительной внутривенной инфузии, проводимой в течение 4 недель, фармакодинамический ответ характеризовался активацией и начальным перераспределением Т-клеток, быстрой элиминацией периферических В-клеток и транзиторным повышением цитокинов.

После начала инфузии блинатумомаба или увеличения его дозы наблюдалось перераспределение периферических Т-клеток (т. е. адгезия Т-клеток к эндотелию кровеносных сосудов и (или) их миграция в ткани). У большинства пациентов количество Т-клеток первоначально снижалось в течение 1–2 дней, а затем возвращалось к исходному уровню в течение 7–14 дней. У некоторых пациентов наблюдалось увеличение количества Т-клеток относительно исходного уровня (экспансия Т-клеток).

У большинства пациентов уровни периферических В-клеток быстро снижались до неопределяемого уровня в ходе лечения при дозах  $\geq 5$  мкг/м<sup>2</sup>/сутки или  $\geq 9$  мкг/сутки. Восстановления количества периферических В-клеток в течение 2-недельного перерыва между циклами терапии не наблюдалось. Неполное истощение В-клеток происходило при использовании препарата в дозах 0,5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки и 1,5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки, а у нескольких не отвечавших на терапию пациентов — при применении препарата в более высоких дозах.

Количество лимфоцитов в периферической крови у детей не оценивалось.

Было отмечено повышение концентраций IL-6, IL-10 и IFN- $\gamma$  при определении уровней цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Транзиторное повышение уровня цитокинов наблюдалось в первые 2 дня после начала инфузии препарата Блинцито. Повышенные уровни цитокинов возвращались к исходным в течение 24–48 часов во время инфузии. В последующих циклах терапии повышение уровня цитокинов наблюдалось у меньшего количества пациентов с меньшей интенсивностью по сравнению с первыми 48 часами первого цикла терапии.

## Клиническая эффективность и безопасность

*Отрицательный по филадельфийской хромосоме рецидивирующий или рефрактерный ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов*

В общей сложности 456 пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов получали препарат Блинцито во время клинических исследований II и III фазы, описанных ниже.

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы (TOWER) оценивали безопасность и эффективность препарата Блинцито по сравнению со стандартной химиотерапией. Пригодными для участия в исследовании были пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов и со статусом общего состояния  $\leq 2$  по шкале ECOG (имеющие  $> 5\%$  бластов в костном мозге и либо рецидив в любое время после аллогенной ТГСК, либо нелеченый первый рецидив при первой ремиссии продолжительностью  $< 12$  месяцев, либо рефрактерность к последней линии терапии).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения препарата Блинцито или 1 из 4 предварительно выбранных исследователем основных режимов стандартной химиотерапии. Рандомизация проводилась в соответствии с возрастом пациентов ( $< 35$  по сравнению с  $\geq 35$  лет), получением в прошлом терапии спасения (да или нет) и аллогенной ТГСК (да или нет); данная информация собиралась в момент получения согласия пациентов. Демографические и исходные характеристики пациентов были сбалансированы между двумя группами терапии (см. таблицу 7).

**Таблица 7. Демографические и исходные характеристики пациентов в рамках исследования III фазы (TOWER)**

| Характеристика                         | Блинцито<br>(N = 271) | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 134) |
|----------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| <b>Возраст</b>                         |                       |                                          |
| Медиана, годы (мин, макс)              | 37 (18, 80)           | 37 (18, 78)                              |
| Среднее значение, годы (SD)            | 40,8 (17,1)           | 41,1 (17,3)                              |
| $\geq 65$ лет, n (%)                   | 33 (12,2)             | 15 (11,2)                                |
| <b>Предшествующая терапия спасения</b> |                       |                                          |
| 0                                      | 114 (42,1)            | 65 (48,5)                                |
| 1                                      | 91 (33,6)             | 43 (32,1)                                |
| $\geq 2$                               | 66 (24,3)             | 26 (19,4)                                |
| <b>Предшествующая алло-ТГСК</b>        |                       |                                          |
|                                        | 94 (34,7)             | 46 (34,3)                                |
| <b>Статус по шкале ECOG — n (%)</b>    |                       |                                          |
| 0                                      | 96 (35,4)             | 52 (38,8)                                |
| 1                                      | 134 (49,4)            | 61 (45,5)                                |
| 2                                      | 41 (15,1)             | 20 (14,9)                                |

| Характеристика                                                                                | Блинцито   | Стандартная химиотерапия |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|
|                                                                                               | (N = 271)  | (N = 134)                |
| Статус рефрактерности — n (%)                                                                 |            |                          |
| Первичная рефрактерность                                                                      | 46 (17,0)  | 27 (20,1)                |
| Рефрактерность к терапии спасения                                                             | 87 (32,1)  | 34 (25,4)                |
| Максимальное количество бластов в центральной части / локальных частях костного мозга — n (%) |            |                          |
| ≥ 50 %                                                                                        | 201 (74,2) | 104 (77,6)               |

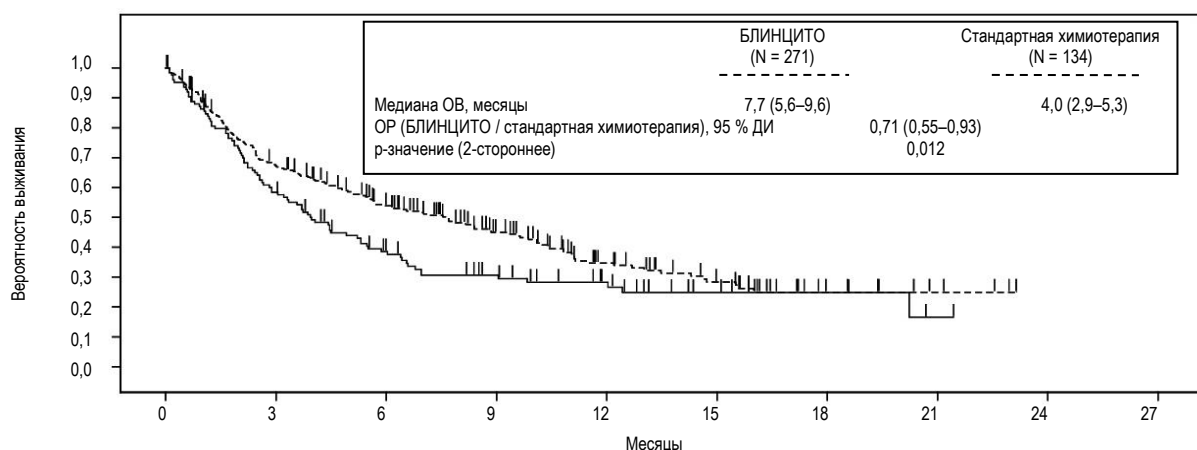
Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Препарат Блинцито вводился методом длительной внутривенной инфузии. Во время первого цикла терапии начальная доза составляла 9 мкг/сутки в течение первой недели, затем — 28 мкг/сутки в течение оставшихся 3 недель. Целевая доза 28 мкг/сутки вводилась во втором и последующих циклах, начиная с 1-го дня каждого цикла. В случае возникновения нежелательных реакций была возможна коррекция дозы. Учитывая 267 пациентов, получавших препарат Блинцито, среднее количество завершенных циклов терапии составило 2,0; учитывая 109 пациентов, получавших стандартную химиотерапию, среднее количество циклов терапии составило 1,3.

Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость (ОВ). Медиана ОВ составила 4,0 месяца (95 % ДИ: 2,9–5,3) в группе стандартной химиотерапии и 7,7 месяца (95 % ДИ: 5,6–9,6) в группе препарата Блинцито. Отношение рисков в группах терапии (95 % ДИ) составило 0,71 (0,55–0,93) в пользу препарата Блинцито, что продемонстрировало снижение уровня риска на 29 % в группе Блинцито (р-значение — 0,012 (стратифицированный логарифмический ранговый критерий)), см рисунок 1. Результаты ОВ были сопоставимыми в подгруппах, образованных с учетом факторов стратификации.

После цензурирования данных при проведении ТГСК наблюдались сопоставимые результаты; медиана ОВ после цензурирования данных при проведении ТГСК составила 6,9 месяца (95 % ДИ: 5,3–8,8) в группе Блинцито и 3,9 месяца (95 % ДИ: 2,8–4,9) в группе стандартной терапии (ОР: 0,66; 95 % ДИ: 0,50–0,88; р-значение — 0,004). Смертность при алло-ТГСК среди всех респондентов, которые не получали антилейкемическую терапию, составляла 10/38 (26,3 %; 95 % ДИ: 13,4–43,1) в группе Блинцито и 3/12 (25 %; 95 % ДИ: 5,5–57,2) в группе стандартной терапии; смертность спустя 100 дней после алло-ТГСК составляла 4/38 (12,4 %; 95 % ДИ: 4,8–29,9) в группе Блинцито и 0/12 (0 %; 95 % ДИ: не поддается оценке) в группе стандартной терапии. Общая информация о результатах оценки эффективности с точки зрения других ключевых оценочных показателей, предусмотренных в исследовании, представлена в таблице 8.

Рисунок 1. Кривая Каплана — Мейера общей выживаемости



| Количество пациентов в группе риска |     | <div><div>----- БЛИНЦИТО</div><div>———— Стандартная химиотерапия</div></div> |     |    |    |    |   |   |   |   |  |
|-------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----|----|---|---|---|---|--|
| БЛИНЦИТО                            | 271 | 176                                                                          | 124 | 79 | 45 | 27 | 9 | 4 | 0 | 0 |  |
| Стандартная химиотерапия            | 134 | 71                                                                           | 41  | 27 | 17 | 7  | 4 | 1 | 0 | 0 |  |

Пациент, чьи данные цензурированы, обозначен вертикальной чертой |.

GRH0358, вер. 1

Таблица 8. Результаты оценки эффективности у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (TOWER)

|                                                                        | Блинцито<br>(N = 271)  | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 134) |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------|
| Полная ремиссия (ПР)                                                   |                        |                                          |
| ПР <sup>a</sup> /ПРГ* <sup>b</sup> /ПРН <sup>c</sup> , n (%) (95 % ДИ) | 119 (43,9) (37,9–50,0) | 33 (24,6) (17,6–32,8)                    |
| Разница между группами терапии<br>(95 % ДИ)                            | 19,3 (9,9–28,7)        |                                          |
| p-значение                                                             | < 0,001                |                                          |
| ПР, n (%) (95 % ДИ)                                                    | 91 (33,6) (28,0–39,5)  | 21 (15,7) (10,0–23,0)                    |
| Разница между группами терапии<br>(95 % ДИ)                            | 17,9 (9,6–26,2)        |                                          |
| p-значение                                                             | < 0,001                |                                          |
| Бессобытийная выживаемость <sup>d</sup>                                |                        |                                          |
| Показатель за 6 месяцев, %<br>(95 % ДИ)                                | 30,7 (25,0–36,5)       | 12,5 (7,2–19,2)                          |
| Показатель за 18 месяцев, %<br>(95 % ДИ)                               | 9,5 (5,1–15,6)         | 7,9 (3,7–14,2)                           |
| ОР (95 % ДИ)                                                           | 0,55 (0,43–0,71)       |                                          |

|                                                                                                  | Блинцито<br>(N = 271)             | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 134) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Продолжительность гематологического ответа</b>                                                |                                   |                                          |
| Медиана времени до развития явления (95 % ДИ)                                                    |                                   |                                          |
| ПР                                                                                               | 8,3 (5,7–10,7)                    | 7,8 (2,2–19,0)                           |
| ПР/ПРг*/ПРн                                                                                      | 7,3 (5,8–9,9)                     | 4,6 (1,8–19,0)                           |
| <b>Ответ со стороны МОБ<sup>е</sup> в случае ПР/ПРг*/ПРн</b>                                     |                                   |                                          |
| Пациенты, подлежащие оценке МОБ<br>(%) (95 % ДИ) <sup>г</sup>                                    | 74/97 (76,3) (66,6–84,3)          | 16/33 (48,5) (30,8–66,5)                 |
| <b>Продолжительность ответа со стороны МОБ</b>                                                   |                                   |                                          |
| Медиана времени до развития явления (95 % ДИ)                                                    |                                   |                                          |
|                                                                                                  | 4,5 месяца (3,6–9,0)              | 3,8 месяца (1,9–19,0)                    |
| <b>Алло-ТГСК после оценки исходных показателей — n (%)</b>                                       |                                   |                                          |
| Общее количество пациентов                                                                       | 65 (24)                           | 32 (23,9)                                |
| Пациенты с гематологическим ответом (ПР/ПРг*/ПРн)                                                | 50 (42,0)                         | 18 (54,5)                                |
| <b>Время до проведения алло-ТГСК в случае всех пациентов, которым проводилась трансплантация</b> |                                   |                                          |
| Медиана времени до развития события (межквартильный диапазон)                                    |                                   |                                          |
|                                                                                                  | 3,7 месяца (3,0–5,3)<br>(N = 65)  | 3,1 месяца (2,6–4,3)<br>(N = 32)         |
| <b>Время до проведения алло-ТГСК в случае пациентов с ПР/ПРг*/ПРн</b>                            |                                   |                                          |
| Медиана времени до развития события (95 % ДИ) (на основе оценок Каплана — Мейера)                |                                   |                                          |
|                                                                                                  | 11,3 месяца (5,2–НО)<br>(N = 119) | 3,6 месяца (2,3–7,2)<br>(N = 33)         |
| <b>Смертность спустя 100 дней после алло-ТГСК</b>                                                |                                   |                                          |
| n/N (%) (95 % ДИ)                                                                                | 4/38, 12,4 % (4,8–29,9)           | 0/12, 0,0 % (0,0–НО)                     |

<sup>а</sup> Показатель ПР определялся как наличие  $\leq 5\%$  бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и полное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 100\,000/\text{микролитр}$ ; абсолютное число нейтрофилов [АЧН]:  $> 1000/\text{микролитр}$ ).

<sup>б</sup> Показатель ПРг\* (полная ремиссия с частичным восстановлением гематологических показателей) определялся как  $\leq 5\%$  бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и частичное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 50\,000/\text{микролитр}$ ; АЧН:  $> 500/\text{микролитр}$ ).

<sup>с</sup> Показатель ПРн (полная ремиссия с неполным восстановлением гематологических показателей) определялся как наличие  $\leq 5\%$  бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и неполное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 100\,000/\text{микролитр}$ ; или АЧН:  $> 1000/\text{микролитр}$ ).

<sup>д</sup> Продолжительность БСВ (бессобытийная выживаемость) рассчитывали с момента рандомизации до даты оценки заболеваемости, свидетельствующей о рецидиве после достижения ПР/ПРг\*/ПРн, или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. В случае пациентов, не достигших ПР/ПРг\*/ПРн в течение 12 недель с момента начала терапии, терапия считается неэффективной, и в таких случаях продолжительность БСВ оценивается в 1 день.

<sup>е</sup> Показатель МОБ (минимальная остаточная болезнь) определялся как  $\text{МОБ} < 1 \times 10^{-4}$ , подтвержденная методом ПЦР или проточной цитометрии.

<sup>f</sup> Пациенты, которые достигли ПР/ПРг\*/ПРн и у которых МОБ поддавалась оценке после оценки исходных показателей.

### Качество жизни, связанное с состоянием здоровья

В рамках данного открытого исследования связанное с состоянием здоровья качество жизни, оцениваемое пациентами, определялось с помощью опросника Европейской организации по исследованию и лечению рака для оценки качества жизни, состоящего из 30 основных пунктов (EORTC QLQ-C30). По результатам ретроспективного анализа чувствительности по сравнению со стандартной химиотерапией использование препарата Блинцито обеспечивало значительное удлинение периода до клинически значимого ухудшения качества жизни, связанного с состоянием здоровья ( $\geq 10$  баллов по сравнению с исходным уровнем), с учетом общего состояния здоровья [медиана для Блинцито по сравнению со стандартной химиотерапией: 8,1 месяца по сравнению с 1,0 месяца; ОР = 0,60 (95 % ДИ: 0,42–0,85)], улучшение баллов по функциональным шкалам, баллов по шкалам оценки симптомов и индивидуальных характеристик. Поскольку результаты оценки связанного с состоянием здоровья качества жизни основаны на показателях ретроспективного анализа чувствительности, их следует интерпретировать с осторожностью.

Препарат Блинцито также оценивался в рамках открытого многоцентрового несравнительного исследования II фазы с участием 189 пациентов (MT103-211). Пригодными для участия в исследовании были пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (имеющие рецидив с продолжительностью первой ремиссии  $\leq 12$  месяцев при первой терапии спасения, или рецидив либо рефрактерность после первой терапии спасения, или рецидив в течение 12 месяцев после аллогенной ТГСК, а также имеющие  $\geq 10$  % бластов в костном мозге).

Премедикация, доза Блинцито в рамках цикла терапии и способ применения были теми же, что и в исследовании III фазы. Пациентам была назначена обязательная профилактика поражения спинномозговой жидкости, предполагающая интратекальное введение терапии в качестве премедикации в соответствии с местными или национальными рекомендациями, в течение 1 недели до начала терапии препаратом Блинцито. Препарат Блинцито вводился методом длительной внутривенной инфузии. Во время первого цикла терапии начальная доза составляла 9 мкг/сутки в течение первой недели, затем — 28 мкг/сутки в течение оставшихся 3 недель. Целевая доза 28 мкг/сутки вводилась во втором и последующих циклах, начиная с 1-го дня каждого цикла. В случае возникновения нежелательных реакций была возможна коррекция дозы. Популяция пациентов, получивших минимум одну инфузию препарата Блинцито, составила 189 человек; среднее количество циклов терапии у одного пациента составило 1,6. Пациенты, у которых наблюдался ответ на терапию Блинцито, но позже развился рецидив, имели возможность повторно пройти терапию Блинцито. Медиана возраста пациентов, получавших терапию, составила 39 лет (диапазон: 18–79 лет, включая 25 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет), 64 из 189 (33,9 %) пациентов прошли ТГСК до получения препарата Блинцито, и 32 из 189 (16,9 %) пациентов ранее получали более 2 линий терапии спасения.

Первичной конечной точкой являлась частота полной ремиссии / полной ремиссии с частичным восстановлением гематологических показателей (ПР/ПРг\*) в течение 2 циклов терапии препаратом Блинцито. Восемьдесят один пациент из 189 (42,9 %) достиг ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии, при этом большинство ответов (64 из 81) наблюдались в рамках 1 цикла терапии. Среди пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) 11 из 25 (44,0 %) пациентов достигли ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии (информация о безопасности для пациентов пожилого возраста представлена в разделе 4.8). Четыре пациента достигли ПР во время циклов консолидирующей терапии, в результате чего

совокупный показатель ПР составил 35,4 % (67 из 189; 95 % ДИ: 28,6–42,7 %). У 32 из 189 (17 %) пациентов, достигших ПР/ПРг\* при применении препарата Блинцито, была проведена аллогенная ТГСК (см. таблицу 9).

**Таблица 9. Результаты оценки эффективности у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (MT103-211)**

|                                                                                                                                  | <b>n (%)</b><br><b>n = 189</b> | <b>95 % ДИ</b>         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Полная ремиссия (ПР) <sup>1</sup> / полная ремиссия с частичным восстановлением гематологических показателей (ПРг*) <sup>2</sup> | 81 (42,9 %)                    | [35,7 %; 50,2 %]       |
| ПР                                                                                                                               | 63 (33,3 %)                    | [26,7 %; 40,5 %]       |
| ПРг*                                                                                                                             | 18 (9,5 %)                     | [5,7 %; 14,6 %]        |
| Гипоплазия или аплазия костного мозга без бластов <sup>3</sup>                                                                   | 17 (9,0 %)                     | [5,3 %; 14,0 %]        |
| Частичная ремиссия <sup>4</sup>                                                                                                  | 5 (2,6 %)                      | [0,9 %; 6,1 %]         |
| Безрецидивная <sup>5</sup> выживаемость (БРВ) в случае ПР/ПРг*                                                                   | 5,9 месяца                     | [от 4,8 до 8,3 месяца] |
| Общая выживаемость                                                                                                               | 6,1 месяца                     | [от 4,2 до 7,5 месяца] |

<sup>1</sup> Показатель ПР определялся как наличие  $\leq 5$  % бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и полное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 100\,000$ /микролитр; абсолютное число нейтрофилов [АЧН]:  $> 1000$ /микролитр).

<sup>2</sup> Показатель ПРг\* определялся как наличие  $\leq 5$  % бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и частичное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 50\,000$ /микролитр; АЧН:  $> 500$ /микролитр).

<sup>3</sup> Гипоплазия или аплазия костного мозга без бластов определялась как наличие  $\leq 5$  % бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и недостаточное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $\leq 50\,000$ /микролитр; и/или АЧН:  $\leq 500$ /микролитр).

<sup>4</sup> Частичная ремиссия определялась как наличие 6–25 % бластов в костном мозге и уменьшение их количества минимум на 50 % относительно исходного количества.

<sup>5</sup> Рецидив определялся как гематологический рецидив (наличие более 5 % бластов в костном мозге после достижения ПР) или экстрамедуллярный рецидив.

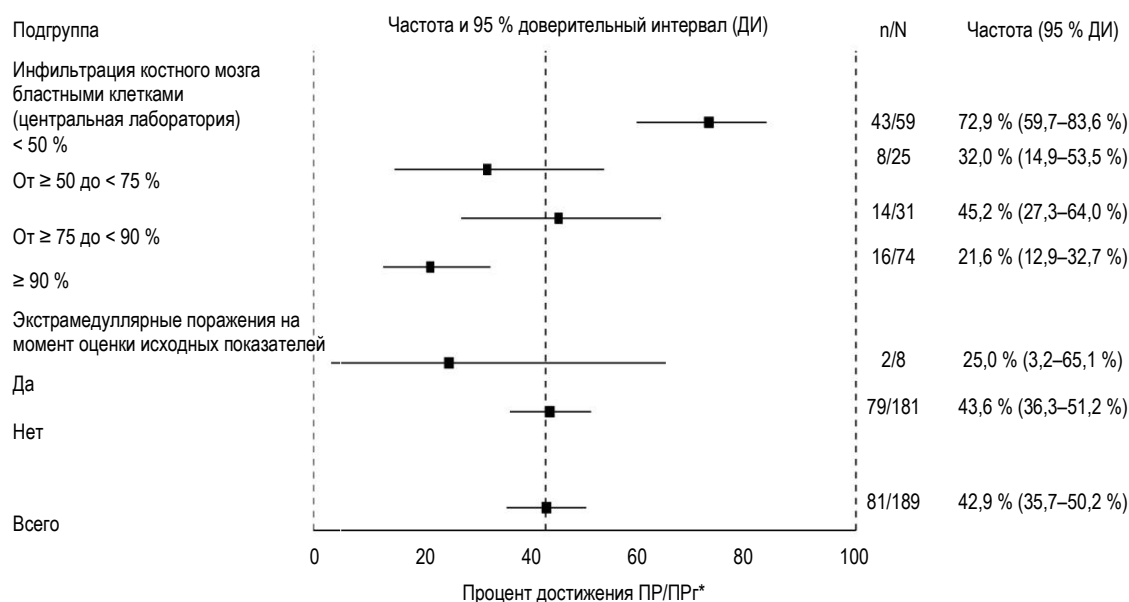
По результатам предварительного эксплоративного анализа у 60 из 73 пациентов с ПР/ПРг\* (82,2 %), подлежащих оценке МОБ, также был ответ со стороны МОБ (определяемый как  $\text{МОБ} < 1 \times 10^{-4}$ , подтвержденная методом ПЦР).

У пациентов, которым ранее проводилась аллогенная ТГСК, была схожая частота ответов с теми пациентами, которым ранее не проводилась ТГСК, у пациентов пожилого возраста была схожая частота ответов с более молодыми пациентами, а также не наблюдалось значительной разницы в частоте ремиссии в зависимости от того, сколько линий терапии спасения было получено ранее.

У пациентов, у которых по результатам скрининга наблюдались экстрамедуллярные поражения, не затрагивающие ЦНС/яички (определяемые как наличие минимум 1 поражения размером  $\geq 1,5$  см) (N = 8/189), частота клинического ответа (25 % [95 % ДИ: 3,2 – 65,1]) была ниже по сравнению с пациентами, у которых отсутствовали признаки экстрамедуллярных поражений (N = 181, 43,6 % [95 % ДИ: 36,3–51,2]) (см. рисунок 2).

Пациенты с наибольшей опухолевой нагрузкой, измеренной по процентному содержанию бластных клеток в костном мозге на момент оценки исходных показателей ( $\geq 90$  %), по-прежнему имели клинически значимый ответ с частотой ПР/ПРг\* 21,6 % (95 % ДИ: 12,9–32,7) (см. рисунок 2). У пациентов с низкой опухолевой нагрузкой ( $< 50$  %) отмечался наилучший ответ на терапию препаратом Блинцито с частотой ПР/ПРг\* 72,9 % (95 % ДИ: 59,7–83,6).

**Рисунок 2. Диаграмма показателей частоты ПР/ПРг\* во время проведения первых 2 циклов терапии в рамках исследования MT103-211 по результатам мета-анализа (основная выборка для анализа)**



n — количество пациентов, достигших ПР или ПРг\* в рамках первых 2 циклов терапии в определенной подгруппе.

N — общее количество пациентов в определенной подгруппе.

Имеются ограниченные данные пациентов с первым поздним рецидивом ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, который определяется как рецидив, возникающий более чем через 12 месяцев после достижения первой ремиссии или более чем через 12 месяцев после ТГСК при первой ремиссии. В клинических исследованиях II фазы 88,9 % (8/9) пациентов с первым поздним рецидивом, определенным в отдельных исследованиях, достигли ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии, при этом 62,5 % (6/9) достигли ответа со стороны МОБ и 37,5 % (3/9) проходили аллогенную ТГСК после терапии препаратом Блинцито. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17,7 месяца (95 % ДИ: 3,1–НО).

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы (TOWER) 70 % (7/10) пациентов с первым поздним рецидивом после трансплантации, которые получали Блинцито, достигли ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии по сравнению с 20 % (1/5) пациентов, которые получали стандартную химиотерапию. Пятьдесят процентов (5/10)

по сравнению с 0 % (0/5) достигли ответ со стороны МОБ и 20 % (2/10) по сравнению с 40 % (2/5) прошли аллогенную ТГСК после терапии. Медиана ОВ составила 15,6 месяца (95 % ДИ: 5,5–не поддается оценке) для группы Блинцито и 5,3 месяца (95 % ДИ: 1,1–не поддается оценке) для группы стандартной химиотерапии.

*Положительный по филадельфийской хромосоме рецидивирующий или рефрактерный ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов у взрослых пациентов*

В открытом многоцентровом несравнительном исследовании II фазы (ALCANTARA) оценивали безопасность и эффективность препарата Блинцито. Пригодными для участия в исследовании были пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с положительным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с рецидивом или рефрактерностью к минимум одному ингибитору тирозинкиназы (ИТК) второго или следующего поколения ИЛИ с непереносимостью ИТК второго поколения и с непереносимостью или рефрактерностью к иматиниба мезилату.

Препарат Блинцито вводился методом длительной внутривенной инфузии. Во время первого цикла терапии начальная доза составляла 9 мкг/сутки в течение первой недели, затем — 28 мкг/сутки в течение оставшихся 3 недель. Доза 28 мкг/сутки вводилась во втором и последующих циклах, начиная с 1-го дня каждого цикла. В случае возникновения нежелательных реакций была возможна коррекция дозы. Популяция пациентов, получивших минимум одну инфузию препарата Блинцито, включала 45 человек; среднее количество циклов терапии составило 2,2 (демографические и исходные характеристики пациентов см. в таблице 10).

**Таблица 10. Демографические и исходные характеристики пациентов в рамках исследования II фазы (ALCANTARA)**

| Характеристика                          | Блинцито<br>(N = 45) |
|-----------------------------------------|----------------------|
| Возраст                                 |                      |
| Медиана, годы (мин, макс)               | 55 (23, 78)          |
| Среднее значение, годы (SD)             | 52,8 (15)            |
| $\geq 65$ лет и $< 75$ лет, n (%)       | 10 (22,2)            |
| $\geq 75$ лет, n (%)                    | 2 (4,4)              |
| Мужчины, n (%)                          | 24 (53,3)            |
| Раса, n (%)                             |                      |
| Монголоидная                            | 1 (2,2)              |
| Негроидная (или афроамериканцы)         | 3 (6,7)              |
| Другая                                  | 2 (4,4)              |
| Европеоидная                            | 39 (86,7)            |
| История болезни, n (%)                  |                      |
| Предшествующая терапия ИТК <sup>a</sup> |                      |
| 1                                       | 7 (15,6)             |
| 2                                       | 21 (46,7)            |
| $\geq 3$                                | 17 (37,8)            |
| Предшествующая терапия спасения         | 31 (61,9)            |
| Предшествующая алло-ТГСК <sup>b</sup>   | 20 (44,4)            |

| Характеристика                              | Блинцито<br>(N = 45) |
|---------------------------------------------|----------------------|
| Бласты в костном мозге <sup>c</sup> , n (%) |                      |
| От $\geq 50$ до $< 75$ %                    | 6 (13,3)             |
| $\geq 75$ %                                 | 28 (62,2)            |

<sup>a</sup> Количество пациентов, у которых отмечена неэффективность терапии понатинибом — 23 (51,1 %)

<sup>b</sup> Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

<sup>c</sup> Оценивалось централизованно

Первичной конечной точкой являлась частота ПР/ПРг\* в течение 2 циклов терапии препаратом Блинцито. Шестнадцать из 45 пациентов (35,6 %) достигли ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии. Из 16 пациентов, достигших ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии, у 12 из 14 (85,7 %) пациентов с ПР и у 2 из 2 (100 %) пациентов с ПРг\* также отмечался полный ответ со стороны МОБ (см. таблицу 11).

Два пациента достигли ПР во время последующих циклов терапии, в результате чего совокупный показатель ПР составил 35,6 % (16 из 45; 95 % ДИ: 21,9–51,2). У 5 из 16 (31,3 %) пациентов, достигших ПР/ПРг\* при применении препарата Блинцито, была проведена алло-ТГСК.

**Таблица 11. Результаты оценки эффективности у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с положительным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из клеток-предшественников В-лимфоцитов (ALCANTARA)**

|                                                                                                                                                    | N = 45                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Полная ремиссия (ПР) <sup>a</sup> / полная ремиссия с частичным восстановлением гематологических показателей (ПРг*) <sup>b</sup> , n (%) [95 % ДИ] | 16 (35,6) [21,9; 51,2]             |
| ПР                                                                                                                                                 | 14 (31,1) [18,2; 46,6]             |
| ПРг*                                                                                                                                               | 2 (4,4) [0,5; 15,1]                |
| ПРн <sup>c</sup> (без учета ПРг*), n (%) [95 % ДИ]                                                                                                 | 2 (4,4) [0,5; 15,1]                |
| Гипоплазия или аплазия костного мозга без бластов (без учета ПРн) <sup>d</sup> , n (%) [95 % ДИ]                                                   | 3 (6,7) [1,4; 18,3]                |
| Частичная ремиссия <sup>e</sup> , n (%) [95 % ДИ]                                                                                                  | 2 (4,4) [0,5; 15,1]                |
| Полный ответ со стороны МОБ <sup>f</sup> , n (%), [95 % ДИ]                                                                                        | 18 (40,0) [25,7; 55,7]             |
| Медиана безрецидивной <sup>g</sup> выживаемости (БРВ) в случае ПР/ПРг* [95 % ДИ]                                                                   | 6,7 месяца [4,4; НО <sup>h</sup> ] |
| Медиана общей выживаемости [95 % ДИ]                                                                                                               | 7,1 месяца [5,6; НО <sup>h</sup> ] |

<sup>a</sup> Показатель ПР определялся как наличие  $\leq 5$  % бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и полное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 100\,000$ /микролитр; абсолютное число нейтрофилов [АЧН]:  $> 1000$ /микролитр).

<sup>b</sup> Показатель ПРг\* определялся как наличие  $\leq 5$  % бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и частичное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 50\,000$ /микролитр; АЧН:  $> 500$ /микролитр).

<sup>c</sup> Показатель ПРН (полная ремиссия с неполным восстановлением гематологических показателей) определялся как наличие  $\leq 5\%$  бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и неполное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $> 100\,000/\text{микролитр}$ ; или АЧН:  $> 1000/\text{микролитр}$ ).

<sup>d</sup> Гипоплазия или аплазия костного мозга без бластов определялась как наличие  $\leq 5\%$  бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и недостаточное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты:  $\leq 50\,000/\text{микролитр}$ ; и/или АЧН:  $\leq 500/\text{микролитр}$ ).

<sup>e</sup> Частичная ремиссия определялась как наличие 6–25 % бластов в костном мозге и уменьшение их количества минимум на 50 % относительно исходного количества.

<sup>f</sup> Полный ответ со стороны МОБ определялся как отсутствие обнаруживаемой МОБ, подтвержденное в ходе анализа с минимальной чувствительностью  $10^{-4}$ .

<sup>g</sup> Рецидив определялся как гематологический рецидив (наличие более 5 % бластов в костном мозге после достижения ПР) или экстрамедуллярный рецидив.

<sup>h</sup> НО — не поддается оценке.

Пациенты с более высокой опухолевой нагрузкой, измеренной по процентному содержанию бластных клеток в костном мозге на момент оценки исходных показателей ( $\geq 50\%$ ), по-прежнему имели клинически значимый ответ с частотой ПР/ПРг\* 26,5 % (95 % ДИ: 12,9–44,4). У пациентов с низкой опухолевой нагрузкой ( $< 50\%$ ) отмечался наилучший ответ на терапию препаратом Блинцито с частотой ПР/ПРг\* 63,6 % (95 % ДИ: 30,8–89,1). У пациентов с большим количеством лейкоцитов в периферической крови ( $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ ) частота ответа составила 27,3 % (95 % ДИ: 10,7–50,2), в то время как процентное значение частоты ответа у пациентов с меньшим количеством лейкоцитов ( $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ ) составило 43,5 % (95 % ДИ: 23,2–65,5).

Эффективность терапии в поддававшихся оценке подгруппах (например, образованных по статусу мутации, количеству предшествующих терапий ИТК, статусу ТГСК, рецидивам при отсутствии ТГСК в прошлом) в целом соответствовала результатам общей популяции. Среди пациентов с мутацией T315I, другими мутациями или дополнительными цитогенетическими аномалиями частота ответа на лечение была сопоставима с частотой ответа среди пациентов без этих мутаций и аномалий.

#### *ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с МОБ*

В открытом многоцентровом несравнительном исследовании II фазы (BLAST) оценивали безопасность и эффективность препарата Блинцито при применении у взрослых пациентов с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с МОБ. Пригодными для участия в исследовании были пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет, которым ранее не выполнялась ТГСК, которые получили минимум 3 блока стандартной индукционной терапии ОЛЛ, у которых наблюдались полная ремиссия с полным восстановлением гематологических показателей (определяемая как наличие  $< 5\%$  бластов в костном мозге, абсолютное число нейтрофилов  $\geq 1000/\text{микролитр}$ , число тромбоцитов  $\geq 50\,000/\text{микролитр}$  и уровень гемоглобина  $\geq 9\text{ г/дл}$ ), а также отсутствие молекулярного ответа или молекулярный рецидив (определялся как МОБ  $\geq 10^{-3}$ ), см. таблицу 12. Наличие МОБ определялось на этапе скрининга с использованием аспирата костного мозга методом проточной цитометрии или полимеразной цепной реакции (ПЦР) с минимальной чувствительностью анализа  $10^{-4}$  согласно процедурам оценки, принятым в местном исследовательском центре. Центральная лаборатория впоследствии подтверждала уровень МОБ методом ПЦР. Итоговая интерпретация результатов оценки МОБ выполнялась согласно требованиям Европейской рабочей группы по изучению МОБ (EuroMRD).

**Таблица 12. Демографические и исходные характеристики пациентов в рамках исследования МОБ (BLAST)**

| Характеристика                                  | Блинцито<br>(N = 116) |
|-------------------------------------------------|-----------------------|
| Возраст                                         |                       |
| Медиана, годы (мин, макс)                       | 45 (18, 76)           |
| Среднее значение, годы (SD)                     | 44,6 (16,4)           |
| ≥ 65 лет, n (%)                                 | 15 (12,9)             |
| Мужчины, n (%)                                  | 68 (58,6)             |
| Раса, n (%)                                     |                       |
| Монголоидная                                    | 1 (0,9)               |
| Другая (смешанная)                              | 1 (0,9)               |
| Европеоидная                                    | 102 (87,9)            |
| Неизвестно                                      | 12 (10,3)             |
| История рецидива, n (%)                         |                       |
| Пациенты, впервые достигшие ПР                  | 75 (64,7)             |
| Пациенты, достигшие ПР во второй раз            | 39 (33,6)             |
| Пациенты, достигшие ПР в третий раз             | 2 (1,7)               |
| Исходный уровень МОБ*, n (%)                    |                       |
| ≥ 10 <sup>-1</sup> и < 1                        | 9 (7,8)               |
| ≥ 10 <sup>-2</sup> и < 10 <sup>-1</sup>         | 45 (38,8)             |
| ≥ 10 <sup>-3</sup> и < 10 <sup>-2</sup>         | 52 (44,8)             |
| < 10 <sup>-3</sup>                              | 3 (2,6)               |
| Ниже нижней границы количественного определения | 5 (4,3)               |
| Неизвестно                                      | 2 (1,7)               |

\* Оценивалось централизованно в ходе анализа с минимальной чувствительностью 10<sup>-4</sup>.

Препарат Блинцито вводился методом длительной внутривенной инфузии. Пациенты получали препарат Блинцито в одной и той же дозе — 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки (эквивалентна рекомендуемой дозе 28 мкг/сутки) — во время всех циклов терапии. Пациенты получали до 4 циклов терапии. В случае возникновения нежелательных реакций была возможна коррекция дозы. Популяция пациентов, получивших минимум одну инфузию препарата Блинцито, составила 116 человек; среднее количество завершенных циклов терапии составило 1,8 (диапазон: 1–4).

Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, достигших полного ответа со стороны МОБ в течение одного цикла терапии препаратом Блинцито. Восемьдесят восемь из 113 (77,9 %) пациентов, подлежащих оценке МОБ, достигли полного ответа со стороны МОБ после получения одного цикла терапии (см. таблицу 13). Два пациента достигли полного ответа со стороны МОБ, пройдя еще 1 цикл терапии препаратом Блинцито. Частота ответов со стороны МОБ в подгруппах, учитывающих возраст и начальный уровень МОБ, соответствовала результатам общей популяции. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у

пациентов с отрицательным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, чьи данные были цензурированы при проведении ТГСК или химиотерапии после применения препарата Блинцито, в период продолжительностью 18 месяцев составила 54 % (33 %, 70 %). Если при проведении ТГСК или химиотерапии после применения препарата Блинцито данные не цензурировались, безрецидивная выживаемость в период продолжительностью 18 месяцев составляла 53 % (44 %, 62 %).

**Таблица 13. Результаты оценки эффективности у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов с МОБ (BLAST)**

|                                                               |                                         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Полный ответ со стороны МОБ <sup>a</sup> , n/N (%), [95 % ДИ] | 88/113 <sup>b</sup> (77,9) [69,1; 85,1] |
| $\geq 65$ лет                                                 | 12/15 (80,0) [51,9; 95,7]               |
| Пациенты, впервые достигшие ПР                                | 60/73 (82,2) [71,5; 90,2]               |
| Пациенты, достигшие ПР во второй раз                          | 27/38 (71,1) [54,1; 84,6]               |
| Пациенты, достигшие ПР в третий раз                           | 1/2 (50,0) [1,3; 98,7]                  |
| Продолжительность полного ответа со стороны МОБ [95 % ДИ]     | 17,3 месяца [12,6; 23,3]                |

<sup>a</sup> Полный ответ со стороны МОБ определялся как отсутствие обнаруживаемой МОБ, подтвержденное в ходе анализа с минимальной чувствительностью  $10^{-4}$ .

<sup>b</sup> Сто тринадцать пациентов (97,4 %; 113/116) были включены в выборку для полного анализа основного оценочного показателя.

#### Консолидирующий этап терапии ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов

Эффективность применения препарата Блинцито в рамках консолидирующего этапа терапии ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов у взрослых пациентов и детей оценивалась в исследовании E1910 и исследовании 20120215. Результаты оценки эффективности, полученные в рамках исследования E1910, представлены ниже, а результаты исследований с участием детей и подростков представлены в соответствующем разделе.

Безопасность и эффективность препарата Блинцито оценивалась в исследовании E1910 (20129152) — рандомизированном контролируемом исследовании III фазы с участием взрослых пациентов с впервые диагностированным отрицательным по филадельфийской хромосоме ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов. Пригодные для участия в исследовании пациенты получали индукционную химиотерапию. После индукционной химиотерапии пациенты, достигшие полную ремиссию (ПР) с полным восстановлением гематологических показателей или ПР с неполным восстановлением количества клеток периферической крови (ПРН), продолжали участие в исследовании и им проводилась интенсификация химиотерапии. После прохождения периода интенсификации терапии 286 пациентов были рандомизированы или определены в группу получения препарата Блинцито поочередно с химиотерапией ( $n = 152$ ) или в группу получения только стандартной консолидирующей химиотерапии ( $n = 134$ ). Режимы химиотерапии, применяемые в исследовании E1910, были основаны на протоколе UKALL12/ECOG2993. Каждая группа пациентов получала поддерживающую терапию, а общая продолжительность лечения составила 2,5 года после начала интенсификации терапии. Рандомизация проводилась в соответствии с наличием МОБ (отсутствие МОБ определялось при показателе  $< 1 \times 10^{-4}$ ), возрастом ( $< 55$  лет или  $\geq 55$  лет), статусом CD20, применением ритуксимаба и намерением пройти аллогенную трансплантацию стволовых клеток (ТСК).

В группе применения препарата Блинцито исследуемое лечение включало в себя 4 цикла применения блинатумаба и 4 цикла химиотерапии, применяемых в следующей последовательности. Терапия включала в себя следующее: 2 цикла терапии препаратом

Блинцито (во время каждого цикла препарат Блинцито вводился в дозе 28 мкг/сутки методом длительной внутривенной инфузии на протяжении 28 дней, между циклами терапии предусматривался 14-дневный перерыв), затем проводились 3 цикла консолидирующей химиотерапии, третий цикл терапии препаратом Блинцито, после этого еще один цикл консолидирующей химиотерапии, а затем четвертый цикл терапии препаратом Блинцито. По результатам ретроспективного анализа данных, полученных для пациентов, которым ранее не выполнялась ТГСК, в числовом отношении ОВ была больше у пациентов, получавших 4 цикла терапии препаратом Блинцито, по сравнению с пациентами, получавшими 1–2 цикла терапии препаратом Блинцито в качестве консолидирующей терапии первой линии. В среднем пациенты получали 3,04 цикла терапии препаратом Блинцито. Если пациент должен был пройти аллогенную ТСК, пациентам, рандомизированным в группу терапии блинатумомабом, настоятельно рекомендовалось пройти оба цикла терапии блинатумомабом, прежде чем проходить аллогенную ТСК. Стандартная терапия, применяемая в рамках исследования, включала в себя 4 цикла консолидирующей химиотерапии. Пациенты в обеих группах терапии получали одно и то же количество циклов консолидирующей терапии в одних и тех же дозах. Пациенты, рандомизированные в группу стандартной терапии, могли сразу же проходить аллогенную ТСК или получать консолидирующую химиотерапию.

Исходные демографические данные и характеристики были схожими в обеих группах терапии. Демографические данные и характеристики представлены в таблице 14.

**Таблица 14. Демографические данные и характеристики (E1910)**

| Характеристика                                                              | Группа Блинцито<br>(N = 152) |                                | Группа СТ <sup>а</sup><br>(N = 134) |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                             | Наличие<br>МОБ<br>(N = 40)   | Отсутствие<br>МОБ<br>(N = 112) | Наличие<br>МОБ<br>(N = 22)          | Отсутствие<br>МОБ<br>(N = 112) |
| Возраст                                                                     |                              |                                |                                     |                                |
| Медиана, годы (мин, макс)                                                   | 49,6 (30, 69)                |                                | 50,2 (30, 70)                       |                                |
| Мужчины, n (%)                                                              | 69 (45,4)                    |                                | 70 (52,2)                           |                                |
| Раса, n (%)                                                                 |                              |                                |                                     |                                |
| Американские индейцы или<br>коренное население Аляски                       | 2 (1,3)                      |                                | 1 (0,7)                             |                                |
| Монголоидная                                                                | 4 (2,6)                      |                                | 2 (1,5)                             |                                |
| Негроидная (или<br>афроамериканцы)                                          | 12 (7,9)                     |                                | 5 (3,7)                             |                                |
| Испанское (или<br>латиноамериканское)<br>происхождение                      | 21 (13,8)                    |                                | 15 (11,2)                           |                                |
| Коренное население Гавайских<br>островов и других островов<br>Тихого океана | 1 (0,7)                      |                                | 0 (0,0)                             |                                |
| Европеоидная                                                                | 117 (77,0)                   |                                | 110 (82,1)                          |                                |
| Аллогенная ТСК в анамнезе <sup>б</sup> , n (%)                              | 37 (24,3)                    |                                | 28 (20,9)                           |                                |

| Характеристика                                                                                                          | Группа Блинцито<br>(N = 152) |                                | Группа СТ <sup>a</sup><br>(N = 134) |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                         | Наличие<br>МОБ<br>(N = 40)   | Отсутствие<br>МОБ<br>(N = 112) | Наличие<br>МОБ<br>(N = 22)          | Отсутствие<br>МОБ<br>(N = 112) |
| Среднее количество циклов терапии препаратом Блинцито у пациентов, прошедших аллогенную ТСК <sup>b</sup> , n (циклы)    | 15 (1,93)                    | 22 (1,95)                      |                                     |                                |
| Среднее количество циклов терапии препаратом Блинцито у пациентов, не прошедших аллогенную ТСК <sup>b</sup> , n (циклы) | 21 (2,90)                    | 89 (3,30)                      |                                     |                                |

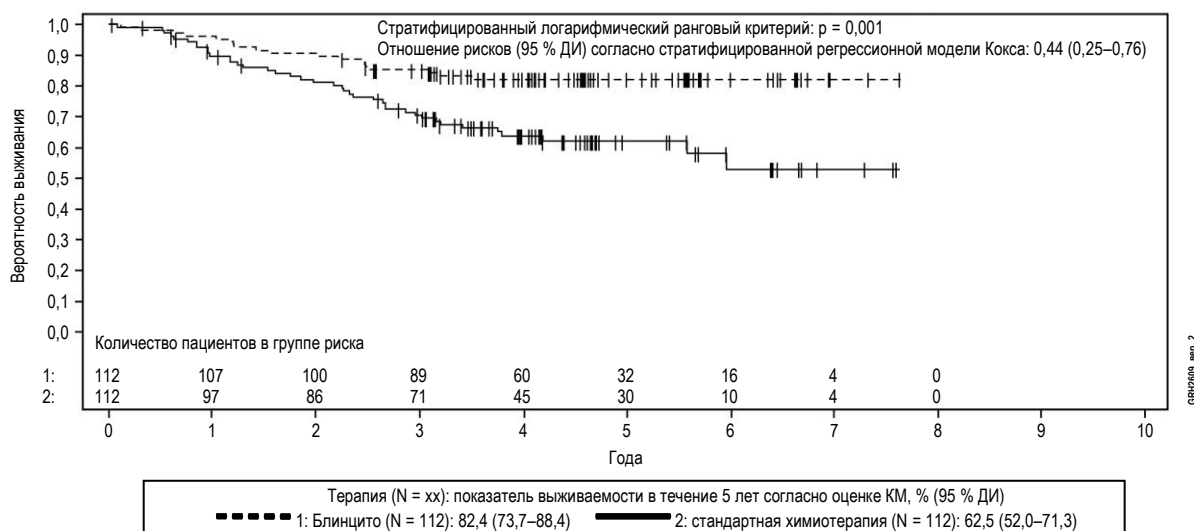
<sup>a</sup> СТ — стандартная терапия.

<sup>b</sup> Аллогенная ТСК — аллогенная трансплантация стволовых клеток.

Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость (ОВ) среди пациентов, у которых отсутствовала МОБ. Вторичными конечными точками являлись безрецидивная выживаемость (БРВ) среди пациентов, у которых отсутствовала МОБ, ОВ и БРВ среди пациентов с МОБ.

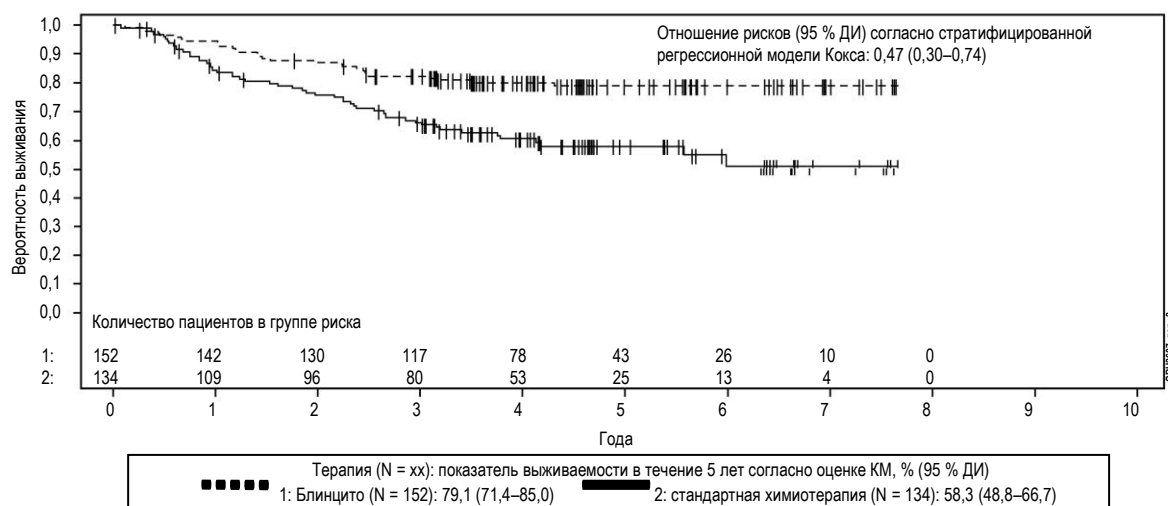
Результаты исследования продемонстрировали улучшения в отношении ОВ и БРВ. Стратифицированное отношение рисков и ОВ и БРВ по оценке Каплана — Мейера у пациентов, у которых отсутствовала МОБ, у пациентов с МОБ и у всех пациентов, чьи данные объединены вне зависимости от наличия МОБ, представлены в таблице 15. Кривая Каплана — Мейера для ОВ среди пациентов, у которых отсутствовала МОБ, представлена на рисунке 3. Кривая Каплана — Мейера для ОВ среди всех пациентов, чьи данные объединены вне зависимости от наличия МОБ, представлена на рисунке 4.

**Рисунок 3. Кривая Каплана — Мейера для общей выживаемости среди пациентов с МОБ на момент рандомизации (до начала консолидирующей терапии) — исследование E1910**



КМ — оценка Каплана — Мейера; ДИ — доверительный интервал; N — количество пациентов, включенных в выборку для проведения анализа. Цензурированные данные обозначены вертикальной чертой.

**Рисунок 4. Кривая Каплана — Мейера для общей выживаемости среди пациентов (чья данные были объединены) с МОБ и без МОБ на момент рандомизации (до начала консолидирующей терапии) — исследование E1910**



КМ — оценка Каплана — Мейера; ДИ — доверительный интервал; N — количество пациентов, включенных в выборку для проведения анализа.

Цензурированные данные обозначены вертикальной чертой.

**Таблица 15. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость у пациентов с МОБ или без МОБ (исследование E1910)**

|                                                                                       | Группа Блинцито   | Группа стандартной терапии |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Отсутствие МОБ</b>                                                                 |                   |                            |
| Количество пациентов                                                                  | 112               | 112                        |
| Медиана продолжительности контрольного наблюдения (годы) <sup>a, b</sup>              | 4,5               | 4,5                        |
| <b>Общая выживаемость</b>                                                             |                   |                            |
| Показатель выживаемости в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера, % [95 % ДИ] | 82,4 [73,7; 88,4] | 62,5 [52,0; 71,3]          |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>c</sup>                                               | 0,44 [0,25; 0,76] |                            |
| p-значение                                                                            | 0,003             |                            |
| <b>Безрецидивная выживаемость</b>                                                     |                   |                            |
| Показатель выживаемости в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера, % [95 % ДИ] | 77,0 [67,8; 83,8] | 60,5 [50,1; 69,4]          |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>d</sup>                                               | 0,53 [0,32; 0,88] |                            |
| <b>Наличие МОБ</b>                                                                    |                   |                            |
| Количество пациентов                                                                  | 40                | 22                         |
| Медиана продолжительности контрольного наблюдения (годы) <sup>e, b</sup>              | 4,6               | 5,0                        |
| <b>Общая выживаемость</b>                                                             |                   |                            |
| Показатель выживаемости в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера, % [95 % ДИ] | 70,1 [52,0; 82,5] | 37,8 [17,8; 57,7]          |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>f</sup>                                               | 0,40 [0,14; 1,12] |                            |
| <b>Безрецидивная выживаемость</b>                                                     |                   |                            |
| Показатель выживаемости в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера, % [95 % ДИ] | 71,8 [54,8; 83,3] | 39,4 [19,3; 59,0]          |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>g</sup>                                               | 0,37 [0,13; 1,03] |                            |
| <b>Совокупные данные пациентов с МОБ и без МОБ</b>                                    |                   |                            |
| Количество пациентов                                                                  | 152               | 134                        |
| Медиана продолжительности контрольного наблюдения (годы) <sup>a, b, e</sup>           | 4,5               | 4,5                        |
| <b>Общая выживаемость</b>                                                             |                   |                            |
| Показатель выживаемости в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера, % [95 % ДИ] | 79,1 [71,4; 85,0] | 58,3 [48,8; 66,7]          |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>f</sup>                                               | 0,47 [0,30; 0,74] |                            |
| <b>Безрецидивная выживаемость</b>                                                     |                   |                            |
| Показатель выживаемости в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера, % [95 % ДИ] | 75,6 [67,8; 81,8] | 57,2 [47,9; 65,4]          |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>g</sup>                                               | 0,53 [0,35; 0,81] |                            |

В выборку для полного анализа входят все рандомизированные или определенные в группы пациенты, у которых по результатам централизованной оценки было установлено отсутствие или наличие МОБ после

индукционной химиотерапии и интенсификации химиотерапии. ДИ — доверительный интервал. Безрецидивная выживаемость (БРВ) рассчитывается с момента рандомизации или регистрации до возникновения рецидива или смерти по любой причине. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывается с момента рандомизации или регистрации до момента смерти по любой причине.

Наличие МОБ определяется при показателе  $МОБ \geq 1 \times 10^{-4}$ , а отсутствие МОБ — при показателе  $МОБ < 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>a</sup> Количество лет рассчитывается путем деления количества дней, прошедших с даты рандомизации до даты возникновения события / цензурирования данных, на 365,25.

<sup>b</sup> Продолжительность контрольного наблюдения до цензурирования данных рассчитывается путем изменения статуса для цензурируемых данных и событий на противоположный.

<sup>c</sup> Показатели отношения рисков получают с помощью стратифицированной регрессионной модели Кокса. Показатель отношения рисков  $< 1,0$  свидетельствует о более низком среднем уровне смертности и более долгой выживаемости у пациентов, получавших препарат Блинцито, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

<sup>d</sup> Показатели отношения рисков получают с помощью стратифицированной регрессионной модели Кокса. Показатель отношения рисков  $< 1,0$  свидетельствует о более низкой средней частоте событий и более долгой безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших препарат Блинцито, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

<sup>e</sup> Количество лет рассчитывается путем деления количества дней, прошедших с даты рандомизации или регистрации до даты возникновения события / цензурирования данных, на 365,25.

<sup>f</sup> Показатели отношения рисков получают с помощью стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Показатель отношения рисков  $< 1,0$  свидетельствует о более низком среднем уровне смертности и более долгой выживаемости у пациентов, получавших препарат Блинцито, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

<sup>g</sup> Показатели отношения рисков получают с помощью стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Показатель отношения рисков  $< 1,0$  свидетельствует о более низкой средней частоте событий и более долгой безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших препарат Блинцито, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

## Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Блинцито у детей с отрицательным по филадельфийской хромосоме рецидивирующим или рефракторным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов были установлены в ходе двух открытых исследований: несравнительного исследования I/II фазы (MT103-205) и рандомизированного контролируемого исследования III фазы (20120215).

В рандомизированном контролируемом открытом многоцентровом исследовании (20120215) оценивались безопасность и эффективность препарата Блинцито в сравнении со стандартной консолидирующей химиотерапией. Пригодными для участия в исследовании были пациенты в возрасте от 28 дней до 18 лет, имевшие впервые рецидивирующий отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ высокого риска из клеток-предшественников В-лимфоцитов и менее 25 % бластов в костном мозге. Пациенты, входящие в группу высокого риска, определялись в соответствии с критериями, разработанными в исследовании IntReALL. Пациенты с клинически значимой патологией ЦНС (например, с неконтролируемой эпилепсией) или с имеющимися на момент исследования признаками поражения ЦНС ОЛЛ не включались в исследование. Пациенты включались в исследование и проходили рандомизацию после индукционной химиотерапии и 2 блоков консолидирующей химиотерапии.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения препарата Блинцито или третьего блока стандартной консолидирующей химиотерапии (3-й блок консолидирующей химиотерапии высокого риска, НС3). Пациенты в группе Блинцито в течение 4 недель проходили один цикл терапии препаратом Блинцито, который вводили методом длительной

внутривенной инфузии в дозе 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки (максимальная суточная доза не должна была превышать 28 мкг/сутки). В случае возникновения нежелательных реакций была возможна коррекция дозы. Рандомизация проводилась в соответствии с возрастом (< 1 года, от 1 года до 9 лет и > 9 лет), состоянием костного мозга, определяемом в конце второго блока консолидирующей химиотерапии, и наличием МОБ, определяемым в конце индукционной терапии (< 5 % бластов при показателе МОБ < 10<sup>-3</sup>, < 5 % бластов при показателе МОБ ≥ 10<sup>-3</sup>, а также ≥ 5 % бластов и < 25 % бластов). Демографические и исходные характеристики пациентов были сбалансированы между двумя группами лечения (см. таблицу 16). Никому из пациентов не выполнялась ранее ТГСК.

**Таблица 16. Демографические и исходные характеристики пациентов в рамках исследования 20120215**

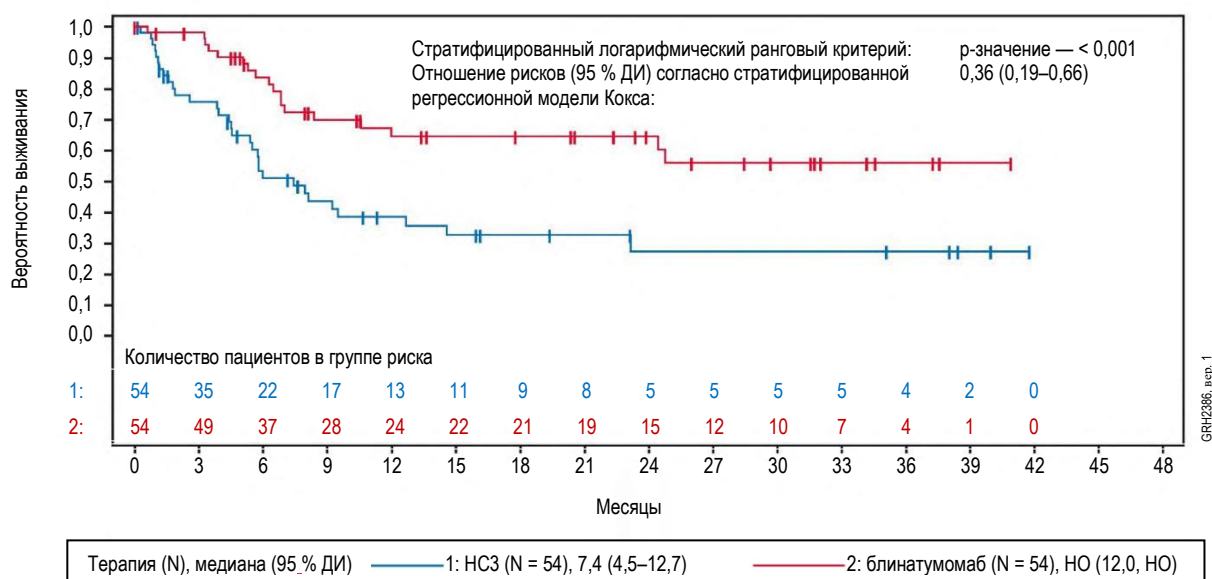
| Характеристики                                                        | Блинцито<br>(N = 54) | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 54) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| Возраст, n (%)                                                        |                      |                                         |
| < 1 года                                                              | 0 (0,0)              | 0 (0,0)                                 |
| От 1 года до 9 лет                                                    | 39 (72,2)            | 38 (70,4)                               |
| от ≥ 10 до 18 лет                                                     | 15 (27,8)            | 16 (29,6)                               |
| Мужчины, n (%)                                                        | 30 (55,6)            | 22 (40,7)                               |
| Раса, n (%)                                                           |                      |                                         |
| Американские индейцы или коренное население Аляски                    | 0 (0,0)              | 0 (0,0)                                 |
| Монголоидная                                                          | 1 (1,9)              | 3 (5,6)                                 |
| Негроидная (или афроамериканцы)                                       | 0 (0,0)              | 3 (5,6)                                 |
| Коренное население Гавайских островов и других островов Тихого океана | 0 (0,0)              | 0 (0,0)                                 |
| Другая                                                                | 3 (5,6)              | 5 (9,3)                                 |
| Европеоидная                                                          | 50 (92,6)            | 43 (79,6)                               |
| Наличие и тип каких-либо генетических аномалий, n (%)                 |                      |                                         |
| Нет                                                                   | 34 (63,0)            | 29 (53,7)                               |
| Да                                                                    | 20 (37,0)            | 25 (46,3)                               |
| Гипердиплоидия                                                        | 6 (11,1)             | 6 (11,1)                                |
| Гиподиплоидия                                                         | 1 (1,9)              | 0 (0,0)                                 |
| Транслокация t(v;11q23) / перестройка гена MLL                        | 0 (0,0)              | 4 (7,4)                                 |
| Транслокация t(12;21) (p13;q22)/TEL-AML1                              | 2 (3,7)              | 3 (5,6)                                 |
| Транслокация t(1;19) (q23;p13.3)/E2A-PBX1                             | 2 (3,7)              | 2 (3,7)                                 |
| Транслокация t(5;14) (q31;32)/IL3-IGH                                 | 0 (0,0)              | 0 (0,0)                                 |
| Другое                                                                | 9 (16,7)             | 10 (18,5)                               |

| Характеристики                                                                    | Блинцито<br>(N = 54) | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 54) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| Экстрамедуллярные поражения при рецидиве, n (%)                                   |                      |                                         |
| Нет                                                                               | 44 (81,5)            | 40 (74,1)                               |
| Да                                                                                | 10 (18,5)            | 14 (25,9)                               |
| Результаты цитоморфологии, n (%)                                                  |                      |                                         |
| < 5 % бластов                                                                     | 54 (100,0)           | 54 (94,4)                               |
| от ≥ 5 % до < 25 % бластов                                                        | 0 (0,0)              | 2 (3,7)                                 |
| ≥ 25 % бластов                                                                    | 0 (0,0)              | 0 (0,0)                                 |
| Не поддается оценке                                                               | 0 (0,0)              | 1 (1,9)                                 |
| Показатель МОБ, установленный методом ПЦР, n (%)                                  |                      |                                         |
| ≥ 10 <sup>-4</sup>                                                                | 10 (18,5)            | 13 (24,1)                               |
| < 10 <sup>-4</sup>                                                                | 20 (37,0)            | 22 (40,7)                               |
| Время, прошедшее с момента первой постановки диагноза до рецидива (месяцы), n (%) |                      |                                         |
| < 18 месяцев                                                                      | 19 (35,2)            | 22 (40,7)                               |
| от ≥ 18 месяцев до ≤ 30 месяцев                                                   | 32 (59,3)            | 28 (51,9)                               |
| > 30 месяцев                                                                      | 3 (5,6)              | 4 (7,4)                                 |

N — количество пациентов, включенных в выборку для проведения анализа; n — количество пациентов, для которых получены результаты анализов; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Основным оценочным показателем являлась бессобытийная выживаемость (БСВ). Согласно результатам исследования у пациентов, получавших препарат Блинцито, наблюдалось статистически значимое улучшение БСВ по сравнению с пациентами, получавшими стандартную консолидирующую химиотерапию. Результаты лечения в подгруппах (например, образованных по возрасту, опухолевой нагрузке / наличию МОБ, времени с момента первой постановки диагноза до рецидива) были в целом сопоставимы с результатами, полученными для всей популяции. Результаты первичного анализа эффективности, полученные в ходе исследования 20120215, представлены на рисунке 5 и в таблице 17.

Рисунок 5. Кривая Каплана — Мейера бессобытийной выживаемости



ДИ — доверительный интервал; HC3 — 3-й блок консолидирующей химиотерапии высокого риска; N — количество пациентов, включенных в выборку для проведения анализа; НО — не поддается оценке.

Таблица 17. Результаты оценки эффективности у детей с впервые рецидивирующим ОЛЛ высокого риска из клеток-предшественников В-лимфоцитов (20120215)

|                                            | Блинцито<br>(N = 54)                     | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 54) |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Бессобытийная выживаемость <sup>a</sup>    |                                          |                                         |
| События, n (%)                             | 18 (33,3)                                | 31 (57,4)                               |
| Медиана, месяцы [95 % ДИ]                  | НО <sup>b</sup> [12,0; НО <sup>b</sup> ] | 7,4 [4,5; 12,7]                         |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>c</sup>    | 0,36 [0,19; 0,66]                        |                                         |
| p-значение <sup>d</sup>                    | < 0,001                                  |                                         |
| Общая выживаемость                         |                                          |                                         |
| Количество летальных исходов (%)           | 8 (14,8)                                 | 16 (29,6)                               |
| Показатель за 36 месяцев, %<br>[95 % ДИ]   | 81,1 [65,5; 90,2]                        | 55,8 [36,9; 71,0]                       |
| Отношение рисков [95 % ДИ] <sup>c, d</sup> | 0,43 [0,18; 1,01]                        |                                         |
| p-значение <sup>e, f</sup>                 | 0,047                                    |                                         |

|                                                                               | Блинцито<br>(N = 54) | Стандартная<br>химиотерапия<br>(N = 54) |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| <b>Ответ со стороны МОБ<sup>g</sup></b>                                       |                      |                                         |
| Количество пациентов, достигших ответа со стороны МОБ, n1/n2 <sup>h</sup> (%) | 44/49 (89,8)         | 26/48 (54,2)                            |
| [95 % ДИ]                                                                     | [77,8; 96,6]         | [39,2; 68,6]                            |
| p-значение <sup>f,i</sup>                                                     | < 0,001              |                                         |

Примечание. Результаты оценки эффективности согласно первичному анализу (данные по состоянию на 17 июля 2019 г.).

<sup>a</sup> Период БСВ рассчитывался с момента рандомизации до одного из следующих событий: развития рецидива; момента, когда опухолевая нагрузка составит  $\geq 5$  и  $< 25$  % бластов после достижения полной ремиссии (ПР); окончания лечения, при котором не будет достигнута ПР; развития второго злокачественного новообразования или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше.

<sup>b</sup> НО — не поддается оценке.

<sup>c</sup> Согласно стратифицированной модели Кокса.

<sup>d</sup> Обновленное отношение рисков для ОВ (данные по состоянию на 14 сентября 2020 г.) составляло 0,33 (95 % ДИ: 0,15–0,72).

<sup>e</sup> Р-значение было получено с помощью стратифицированного логарифмического рангового критерия.

<sup>f</sup> Анализ оценочного показателя официально не проводился. Р-значение было представлено без поправки на множественность.

<sup>g</sup> Показатель МОБ (минимальная остаточная болезнь) определялся как МОБ  $< 1 \times 10^{-4}$ , подтвержденная методом ПЦР.

<sup>h</sup> n1 — количество пациентов, достигших ответа со стороны МОБ, у которых на момент оценки исходных показателей показатель МОБ составлял  $\geq 10^{-4}$  или  $< 10^{-4}$ ; n2 — количество пациентов, чьи данные были проанализированы.

<sup>i</sup> Р-значение было рассчитано с помощью теста Кохрана — Мантеля — Хензеля.

Общая медиана продолжительности контрольного наблюдения с целью оценки БСВ составила 51,9 месяца (95 % ДИ: 47,2–62,1). У пациентов, получавших стандартную консолидирующую химиотерапию (НС3), показатель БСВ в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера составил 27,6 % (95 % ДИ: 16,2–40,3), а у пациентов, получавших препарат БЛИНЦИТО, — 57,8 % (95 % ДИ: 42,5–70,4), показатель отношения рисков (95 % ДИ) составил 0,35 (0,20–0,61).

Медиана продолжительности контрольного наблюдения с целью оценки ОВ составила 55,2 месяца для всей популяции и была схожей в группах терапии. Показатель ОВ в течение 5 лет согласно оценке Каплана — Мейера составил 41,4 % (95 % ДИ: 26,3–55,9) в группе химиотерапии (НС3) и 78,4 % (95 % ДИ: 64,2–87,4) в группе препарата Блинцито, показатель соотношения рисков (95 % ДИ) составил 0,33 (0,16–0,66). Медиана времени до трансплантации составляла 1,7 месяца (диапазон: 1–4 месяца) в группе НС3 и 1,9 месяца (диапазон: 1–3 месяца) в группе препарата Блинцито.

В группе терапии препаратом Блинцито была зарегистрирована более высокая частота проведения алло-ТГСК после оценки исходных показателей, чем в группе НС3: у 82,5 % пациентов (47 из 57) в группе НС3 и у 94,4 % пациентов (51 из 54) в группе применения Блинцито. В группе НС3 трансплантация была проведена у 39 из 57 пациентов (68,4 %), достигших полной ремиссии, а в группе применения Блинцито — 51 из 54 пациентов (94,4 %), достигших полной ремиссии.

Через 100 дней после трансплантации смертность составила 3,9 % (95 % ДИ: 1,0–14,8) в группе применения Блинцито и 5,1 % (95 % ДИ: 1,3–19,0) в группе химиотерапии (НС3). Медиана времени до смерти согласно оценке Каплана — Мейера составила 1558,0 дня в группе НС3 (95 % ДИ: 431,0 дня–НО) и не была установлена в группе применения блинатумомаба (95 % ДИ: не поддавалась оценке).

Безопасность и эффективность препарата БЛИНЦИТО также оценивались в открытом многоцентровом несравнительном исследовании с участием 93 детей с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (имевших в анамнезе второй или последующий костномозговой рецидив, или любой костномозговой рецидив после аллогенной ТГСК, или рефрактерность к другим видам лечения, а также имевших > 25 % бластов в костном мозге) (MT103-205). Это исследование состояло из двух этапов — этап подбора дозы для определения оптимального режима дозирования, затем этап несравнительного исследования эффективности при применении препарата согласно этому режиму дозирования.

Препарат Блинцито вводился методом длительной внутривенной инфузии. На этапе исследования по подбору дозы изучалось действие доз до 30 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. В качестве рекомендуемых доз на этапах оценки фармакокинетических (ФК) свойств и эффективности препарата были установлены следующие дозы: 5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки в дни 1–7 и 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки в дни 8–28 в течение цикла 1 и 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки в дни 1–28 в течение последующих циклов. В случае возникновения нежелательных реакций была возможна коррекция дозы. Пациенты, у которых наблюдался ответ на терапию Блинцито, но позже развился рецидив, имели возможность повторно пройти терапию Блинцито.

Популяция пациентов (на этапах подбора дозы, оценки ФК свойств и эффективности), получивших минимум одну инфузию препарата Блинцито в рекомендуемой дозе, составила 70 человек; среднее количество циклов терапии составило 1,5. Медиана возраста пациентов, получавших терапию, составила 8 лет (диапазон: от 7 месяцев до 17 лет), 40 из 70 пациентам (57,1 %) была проведена аллогенная ТГСК до получения Блинцито, а 39 из 70 пациентов (55,7 %) имели рефрактерную форму заболевания. Большинство пациентов на момент оценки исходных показателей имели высокую опухолевую нагрузку ( $\geq 50$  % лейкозных бластов в костном мозге) с медианой содержания бластных клеток костного мозга 75,5 %.

Двадцать из 70 пациентов (28,6 %) достигли ПР/ПРг\* в течение первых 2 циклов терапии, при этом 17 из 20 ответов (85 %) наблюдались в рамках цикла 1 терапии. Четыре пациента достигли стадии вовлеченности костного мозга М1, но восстановленное количество клеток периферической крови не соответствовало критериям ПР/ПРг\*. Одиннадцати из 20 пациентам (55 %), достигшим ПР/ПРг\*, была проведена аллогенная ТГСК. ПР/ПРг\* достигло 40,0 % пациентов (4 из 10) в возрасте менее 2 лет, 30,0 % пациентов (6 из 20) в возрасте от 2 до 6 лет и 25,0 % пациентов (10 из 40) в возрасте от 7 до 17 лет. Три пациента в возрасте < 1 года, у которых развилась рефрактерность к предыдущей терапии и которым ранее не проводилась алло-ТГСК, получали препарат Блинцито в течение 1 цикла в дозе 5–15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. Никто из этих 3 пациентов в возрасте < 1 года не достиг ПР/ПРг\*, у 1 пациента заболевание прогрессировало (ОВ составила 2,3 месяца), а у 2 пациентов не было ответа (ОВ составила 1,1 месяца и 8,7 месяцев соответственно). Тип нежелательных реакций, наблюдаемых у младенцев, был аналогичен типу реакций, наблюдаемых во всей популяции детей. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 18.

**Таблица 18. Результаты оценки эффективности у пациентов в возрасте < 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов (MT103-205)**

|                                                                                                           | N = 70                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| ПР <sup>a</sup> /ПРг <sup>*b</sup> , n (%) [95 % ДИ]                                                      | 20 (28,6 %) [18,4%; 40,6 %]        |
| ПР, n (%) [95 % ДИ]                                                                                       | 11 (15,7 %) [8,1%; 26,4 %]         |
| ПРг <sup>*</sup> , n (%) [95 % ДИ]                                                                        | 9 (12,9 %) [6,1%; 23,0 %]          |
| Полный ответ со стороны МОБ в случае ПР/ПРг <sup>*c</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95 % ДИ]              | 11/20 (55,0 %) [31,5; 76,9]        |
| ПР, n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95 % ДИ]                                                                      | 6/11 (54,5 %) [23,4; 83,3]         |
| ПРг <sup>*</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95 % ДИ]                                                       | 5/9 (55,6 %) [21,2; 86,3]          |
| Медиана безрецидивной <sup>e</sup> выживаемости (БРВ) <sup>e</sup> в случае ПР/ПРг <sup>*</sup> [95 % ДИ] | 6,8 месяца [от 2,2 до 12,0 месяца] |
| Медиана общей выживаемости [95 % ДИ]                                                                      | 7,5 месяца [от 4,0 до 11,8 месяца] |
| Смертность спустя 100 дней после алло-ТГСК <sup>f</sup>                                                   |                                    |
| n/N (%) [95 % ДИ]                                                                                         | 1/6 (16,7 %) [2,5%; 72,7 %]        |

<sup>a</sup> Показатель ПР определялся как вовлеченность костного мозга М1 (наличие ≤ 5 % бластов в костном мозге), отсутствие признаков циркулирующих бластов или экстрамедуллярных поражений, а также полное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты: > 100 000/микролитр; абсолютное количество нейтрофилов [АЧН]: > 1000/микролитр) и отсутствие рецидивов в течение 28 дней.

<sup>b</sup> Показатель ПРг<sup>\*</sup> определялся как вовлеченность костного мозга М1 (наличие ≤ 5 % бластов в костном мозге), отсутствие признаков циркулирующих бластов или экстрамедуллярных поражений и частичное восстановление количества клеток периферической крови (тромбоциты: > 50 000/микролитр; АЧН: > 500/микролитр), а также отсутствие рецидивов в течение 28 дней.

<sup>c</sup> Полный ответ со стороны МОБ. Невозможно обнаружить признаки лейкозных клеток как при проведении анализа методом ПЦР, так и при проточной цитометрии.

<sup>d</sup> n1 — количество пациентов, достигших ответа со стороны МОБ и соответствующего статуса ремиссии; n2 — количество пациентов, достигших соответствующего статуса ремиссии. Один пациент с ПР/ПРг<sup>\*</sup>, у которого отсутствовали данные, касающиеся МОБ, рассматривался как не достигший ответа со стороны МОБ.

<sup>e</sup> Рецидив определялся как гематологический рецидив (наличие более 25 % бластов в костном мозге после достижения ПР) или экстрамедуллярный рецидив.

<sup>f</sup> Включены только пациенты, прошедшие ТГСК, у которых наблюдается ПР/ПРг<sup>\*</sup> (у которых до ТГСК не применялись антилейкемические препараты).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика блинатумомаба у взрослых пациентов носит линейный характер в диапазоне доз от 5 до 90 мкг/м<sup>2</sup>/сутки (приблизительно эквивалентных диапазону доз 9–162 мкг/сутки). После длительной внутривенной инфузии равновесная концентрация в сыворотке (C<sub>ss</sub>) была достигнута в течение суток и оставалась стабильной со временем. Увеличение средних значений C<sub>ss</sub> было приблизительно пропорционально дозе в исследуемом диапазоне доз. При введении препарата в клинических дозах 9 мкг/сутки и 28 мкг/сутки для лечения рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) среднее значение (SD) C<sub>ss</sub> составило 228 (356) пг/мл и 616 (537) пг/мл соответственно. Параметры фармакокинетики блинатумомаба у пациентов с МОБ-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов были аналогичны таковым у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ. Параметры фармакокинетики блинатумомаба, применяемого в рамках консолидирующего этапа терапии

у взрослых с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, в том числе пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ и впервые рецидивирующим ОЛЛ, были аналогичны таковым у взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ.

### Распределение

Среднее расчетное значение (SD) объема распределения в терминальной фазе ( $V_z$ ) при длительной внутривенной инфузии блинатумомаба составило 5,27 (4,37) л.

### Биотрансформация

Метаболический путь блинатумомаба не изучался. Ожидается, что, как и другие терапевтические белки, блинатумомаб будет деградировать на малые пептиды и аминокислоты посредством катаболических путей.

### Элиминация

Среднее расчетное значение (SD) системного клиренса при длительной внутривенной инфузии у пациентов, получавших блинатумомаб в клинических исследованиях, составило 3,10 (2,94) л/час. Среднее значение (SD) времени полувыведения составило 2,20 (1,34) часа. При применении блинатумомаба в изучаемых клинических дозах незначительное его количество выводилось из организма в моче.

### Особые категории пациентов

Не было обнаружено никаких клинически значимых различий в параметрах фармакокинетики блинатумомаба в связи с возрастом, полом, расовой и этнической принадлежностью, статуса филадельфийской хромосомы или нарушением функции печени легкой (концентрация общего билирубина меньше верхней границы нормы (ВГН) или равна ей и АСТ больше ВГН либо концентрация общего билирубина превышает ВГН в более чем 1 раз, но не более чем в 1,5 раза и любое значение АСТ) либо средней (концентрация общего билирубина превышает ВГН более чем в 1,5 раза, но не более чем в 3 раза и любое значение АСТ) степени. Площадь поверхности тела (от 0,4 до 2,9 м<sup>2</sup>) влияет на фармакокинетику блинатумомаба, в связи с чем у пациентов с массой тела < 45 кг доза рассчитывается на основании ППТ.

### Нарушение функции почек

Формальные исследования фармакокинетики блинатумомаба у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

Анализ фармакокинетики показал приблизительно 2-кратное различие в средних значениях клиренса блинатумомаба у пациентов с умеренной почечной дисфункцией и нормальной функцией почек. Однако поскольку была выявлена высокая вариабельность между пациентами (CV % до 98,4 %), а значения клиренса у пациентов с нарушением функции почек были в основном в пределах, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией почек, клинически значимого влияния функции почек на клинические исходы не ожидается. Влияние нарушения функции почек тяжелой степени на параметры фармакокинетики блинатумомаба не изучалось.

### Пациенты с нарушением функции печени

Формальные исследования фармакокинетики блинатумомаба у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Влияние нарушения функции печени на клиренс блинатумомаба оценивалось методом популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени с использованием критериев рабочей группы по дисфункции органов Национального института онкологии. Клинически значимых различий в клиренсе блинатумомаба у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени и пациентов с нормальной функцией печени выявлено не было. Влияние нарушения

функции печени тяжелой степени на параметры фармакокинетики блинатумомаба не изучалось.

### Дети

При применении у детей фармакокинетика блинатумомаба в диапазоне доз от 5 до 30 мкг/м<sup>2</sup>/сутки носит линейный характер. При применении в рекомендованных дозах 5 и 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки для лечения рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов средние значения (SD) равновесных концентраций (C<sub>ss</sub>) составили соответственно 162 (179) и 533 (392) пг/мл соответственно. Средние расчетные значения (SD) объема распределения (V<sub>z</sub>), клиренса (CL) и терминального периода полувыведения (t<sub>1/2,z</sub>) составили 4,14 (3,32) л/м<sup>2</sup>, 1,65 (1,62) л/ч/м<sup>2</sup> и 2,14 (1,44) ч соответственно.

Параметры фармакокинетики блинатумомаба, применяемого в рамках консолидирующего этапа терапии у детей с ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, в том числе пациентов с впервые рецидивирующим ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов, были аналогичны таковым у детей с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В исследованиях токсичности многократных доз блинатумомаба и мышинных суррогатных молекул наблюдались ожидаемые фармакологические эффекты (в том числе высвобождение цитокинов, уменьшение количества лейкоцитов, истощение В-лимфоцитов, уменьшение количества Т-лимфоцитов, уменьшение насыщенности лимфоидной ткани клетками). Все эти явления исчезали после прекращения терапии.

Исследования репродуктивной токсичности блинатумомаба не проводились. В исследовании эмбриофетальной токсичности, проведенном на мышах, мышинные суррогатные молекулы проникали через плаценту в ограниченном количестве (отношение сывороточных концентраций у плода/матери < 1 %) и не приводили к возникновению каких-либо проявлений эмбриофетотоксичности или тератогенности. У беременных мышей наблюдалось ожидаемое истощение В- и Т-клеток, но гематологические эффекты на плод не оценивались. Исследования для оценки влияния терапии на фертильность не проводились. Никакого воздействия на репродуктивные органы самцов и самок мыши в токсикологических исследованиях с использованием мышинных суррогатных молекул обнаружено не было.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Лиофилизат

Лимонной кислоты моногидрат

Трегалозы дигидрат

Лизина гидрохлорид

Полисорбат 80

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

#### Раствор стабилизатора

Лимонной кислоты моногидрат

Лизина гидрохлорид

Полисорбат 80

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

#### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

#### **6.3. Срок годности**

##### Невскрытые флаконы

5 лет

##### После вскрытия упаковки

Максимальное время хранения флакона с лиофилизатом препарата Блинцито и раствором стабилизатора для приготовления раствора для инфузий\* при температуре от 23 до 27 °C составляет 8 часов.

Максимальное время хранения флакона восстановленного раствора препарата Блинцито\* при температуре от 23 до 27 °C составляет 4 часа; при температуре от 2 до 8 °C — 24 часа.

Максимальное время хранения приготовленного инфузионного пакета, содержащего раствор препарата Блинцито для инфузий\*\*, при температуре от 23 до 27 °C составляет 96 часов\*, а при температуре от 2 до 8 °C — 10 суток.

\* Хранить флаконы с лиофилизатом препарата Блинцито и раствором стабилизатора для приготовления раствора для инфузий в защищенном от света месте.

\*\* Время хранения включает в себя время инфузии. Если инфузионный пакет, содержащий раствор препарата Блинцито для инфузий, не использован в указанные сроки и при указанных температурах, он должен быть утилизирован; повторное охлаждение в холодильнике не допускается.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

#### **6.5. Характер и содержание упаковки**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 35 мкг: по 35 мкг активного вещества во флаконе объемом 4 мл из стекла I гидролитического класса с эластомерной пробкой, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком.

Раствор стабилизатора для приготовления раствора для инфузий: по 10 мл во флаконе из стекла I гидролитического класса с эластомерной пробкой, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком. 1 маркированный флакон с лекарственным препаратом и 1 маркированный флакон с раствором стабилизатора помещают в контурную ячейковую упаковку из пластика. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с

инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в картонную пачку.

На каждую пачку наклеивают прозрачные защитные этикетки для контроля первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

##### Приготовление в асептических условиях

При приготовлении раствора для инфузий необходимо соблюдение правил асептики.

Приготовление раствора препарата Блинцито должно:

- осуществляться в асептических условиях обученным персоналом в соответствии со стандартами надлежащей практики, что особенно касается приготовления растворов лекарственных препаратов для парентерального применения в асептических условиях;
- осуществляться в условиях ламинарного потока воздуха или в вытяжном шкафу для работы с биологическими средствами, используя стандартные меры предосторожности для безопасного обращения со средствами, предназначенными для внутривенного введения.

С целью минимизации ошибок, в том числе применения препарата в недостаточной дозе и передозировки, представляется весьма важным, чтобы инструкции по приготовлению и введению, представленные в настоящем разделе, строго соблюдались.

##### Прочие инструкции

- Препарат Блинцито совместим с инфузионными пакетами и кассетами для помп, изготовленными из полиолефина, поливинилхлорида, не содержащего диэтилгексилфталата (ДЭГФ), или этиленвинилацетата (ЭВА).
- После окончания инфузии весь неиспользованный остаток лекарственного средства и сопутствующие отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

##### Приготовление раствора для инфузий

Также необходимы следующие расходные материалы, **не** включенные в упаковку:

- стерильные одноразовые шприцы;
- иглы размером 21–23 G (рекомендуется);
- вода для инъекций;
- инфузионный пакет с 250 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций;
  - С целью минимизации количества асептических переносов используйте предварительно заполненный инфузионный пакет объемом 250 мл. **В расчете дозы препарата Блинцито учитывается фактический объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, который обычно составляет 265–275 мл.**
  - Необходимо использовать только инфузионные пакеты / кассеты для помп, изготовленные из полиолефина, ПВХ, не содержащего диэтилгексилфталата (ДЭГФ), или этиленвинилацетата (ЭВА).

- система для внутривенных инфузий, изготовленная из полиолефина, ПВХ без ДЭГФ, или ЭВА, с установленным стерильным апиrogenным фильтром с диаметром пор 0,2 мкм и низким связыванием белков.
  - Необходимо убедиться в том, что система совместима с инфузионной помпой.

**Восстанавливайте препарат Блинцито водой для инъекций.** Не восстанавливайте содержимое флаконов препарата Блинцито раствором стабилизатора.

**Заполняйте систему для внутривенных инфузий, используя только тот пакет, в котором содержится ПРИГОТОВЛЕННЫЙ раствор препарата Блинцито для инфузий.** Не заполняйте систему раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций.

#### *Восстановление препарата Блинцито*

1. Определите необходимое количество флаконов препарата Блинцито согласно назначенной дозе и длительности инфузии.
2. Восстановите лиофилизат для приготовления концентрата Блинцито в каждом из флаконов с помощью шприца и 3 мл воды для инъекций. Вливая воду во флакон с лиофилизированным порошком Блинцито, направляйте ее по стенке флакона, а не на сам лиофилизат.
  - **Не восстанавливайте лиофилизат для приготовления концентрата Блинцито раствором стабилизатора.**
  - При добавлении воды для инъекций к лиофилизату для приготовления концентрата получается раствор объемом 3,08 мл с конечной концентрацией препарата Блинцито 12,5 мкг/мл.
3. Аккуратно перемешайте содержимое вращательными движениями, избегая чрезмерного вспенивания.
  - **Не встряхивайте.**
4. При восстановлении и перед подготовкой инфузионного пакета осмотрите раствор на наличие механических включений и на предмет изменения цвета. Полученный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или слегка желтым.
  - **Не используйте раствор, содержащий хлопья или осадок.**

#### *Подготовка инфузионного пакета с препаратом Блинцито*

При подготовке каждого инфузионного пакета с препаратом Блинцито проверяйте назначенную дозу и длительность инфузии. Во избежание ошибок **при подготовке инфузионных пакетов с препаратом Блинцито руководствуйтесь объемами, указанными в таблицах 19 и 20.**

- В случае пациентов с массой тела 45 кг и более см. таблицу 19.
  - В случае пациентов с массой тела менее 45 кг см. таблицу 20.
1. Необходимо использовать предварительно заполненный инфузионный пакет с раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций номинальным объемом 250 мл, фактический объем которого обычно составляет 265–275 мл.
  2. Для создания внутреннего покрытия инфузионного пакета с помощью шприца, соблюдая правила асептики, перенесите 5,5 мл раствора стабилизатора в инфузионный пакет. Аккуратно перемешайте содержимое пакета, избегая вспенивания. Утилизируйте оставшийся раствор стабилизатора.

3. С помощью шприца, соблюдая правила асептики, перенесите необходимый объем восстановленного раствора препарата Блинцито в инфузионный пакет с раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций и раствором стабилизатора. Аккуратно перемешайте содержимое пакета, избегая вспенивания.
  - Объемы восстановленного раствора препарата Блинцито для пациентов с массой тела 45 кг и более представлены в таблице 19.
  - Объемы восстановленного раствора препарата Блинцито для пациентов с массой тела менее 45 кг (доза рассчитывается на основании ППТ) представлены в таблице 20.
  - Утилизируйте флакон со всем неиспользованным восстановленным раствором препарата Блинцито.
4. Удалите воздух из инфузионного пакета. Это особенно важно при использовании амбулаторной инфузионной помпы.
5. В асептических условиях подсоедините к инфузионному пакету систему для внутривенных инфузий, установив стерильный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Необходимо убедиться в том, что система для внутривенных инфузий совместима с инфузионной помпой.
6. Заполняйте систему для внутривенных инфузий, используя только тот пакет, в котором содержится ПРИГОТОВЛЕННЫЙ раствор препарата Блинцито для инфузий.
7. Если немедленного использования не последовало, храните препарат при температуре 2–8 °С.

**Таблица 19. Для пациентов с массой тела 45 кг и более: объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, раствора стабилизатора и восстановленного раствора препарата Блинцито для добавления в инфузионный пакет**

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |              |                  | 250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|---------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |              |                  | 5,5 мл                                            |         |
|                                                                                    |              |                  |                                                   |         |
| Длительность инфузии                                                               | Доза         | Скорость инфузии | Восстановленный препарат Блинцито                 |         |
|                                                                                    |              |                  | Объем                                             | Флаконы |
| 24 часа                                                                            | 9 мкг/сутки  | 10 мл/ч          | 0,83 мл                                           | 1       |
|                                                                                    | 28 мкг/сутки | 10 мл/ч          | 2,6 мл                                            | 1       |
|                                                                                    |              |                  |                                                   |         |
| 48 часов                                                                           | 9 мкг/сутки  | 5 мл/ч           | 1,7 мл                                            | 1       |
|                                                                                    | 28 мкг/сутки | 5 мл/ч           | 5,2 мл                                            | 2       |
|                                                                                    |              |                  |                                                   |         |
| 72 часа                                                                            | 9 мкг/сутки  | 3,3 мл/ч         | 2,5 мл                                            | 1       |
|                                                                                    | 28 мкг/сутки | 3,3 мл/ч         | 8 мл                                              | 3       |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 30.04.2026 № 8868  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0019)

|                                                                                    |              |                  |                                                                                |   |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---|
| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |              |                  | (последовательность 0019)<br>250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |   |
|                                                                                    |              |                  | 5,5 мл                                                                         |   |
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |              |                  |                                                                                |   |
|                                                                                    |              |                  |                                                                                |   |
| Длительность инфузии                                                               | Доза         | Скорость инфузии | Восстановленный препарат Блинцито                                              |   |
|                                                                                    |              |                  |                                                                                |   |
| 96 часов                                                                           | 9 мкг/сутки  | 2,5 мл/ч         | 3,3 мл                                                                         | 2 |
|                                                                                    | 28 мкг/сутки | 2,5 мл/ч         | 10,7 мл                                                                        | 4 |

**Таблица 20. Для пациентов с массой тела менее 45 кг: объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, раствора стабилизатора и восстановленного раствора препарата Блинцито для добавления в инфузионный пакет**

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |                |                  |           | 250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------|---------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                |                  |           | 5,5 мл                                            |         |
|                                                                                    |                |                  |           |                                                   |         |
| Длительность инфузии                                                               | Доза           | Скорость инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат Блинцито                 |         |
|                                                                                    |                |                  |           | Объем                                             | Флаконы |
| 24 часа                                                                            | 5 мкг/м²/сутки | 10 мл/ч          | 1,5–1,59  | 0,7 мл                                            | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,4–1,49  | 0,66 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,3–1,39  | 0,61 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,2–1,29  | 0,56 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,1–1,19  | 0,52 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1–1,09    | 0,47 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,9–0,99  | 0,43 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,8–0,89  | 0,38 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,7–0,79  | 0,33 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,6–0,69  | 0,29 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,5–0,59  | 0,24 мл                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  |           | 0,4–0,49                                          | 0,2 мл  |
|                                                                                    |                |                  |           |                                                   |         |

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |                 |                  |           | (последовательность 0019)<br>250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                 |                  |           | 5,5 мл                                                                         |         |
|                                                                                    |                 |                  |           |                                                                                |         |
| Длительность инфузии                                                               | Доза            | Скорость инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат Блинцито                                              |         |
|                                                                                    |                 |                  |           | Объем                                                                          | Флаконы |
| 24 часа                                                                            | 15 мкг/м²/сутки | 10 мл/ч          | 1,5–1,59  | 2,1 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 1,4–1,49  | 2 мл                                                                           | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 1,3–1,39  | 1,8 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 1,2–1,29  | 1,7 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 1,1–1,19  | 1,6 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 1–1,09    | 1,4 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 0,9–0,99  | 1,3 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 0,8–0,89  | 1,1 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 0,7–0,79  | 1 мл                                                                           | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 0,6–0,69  | 0,86 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 0,5–0,59  | 0,72 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                 |                  | 0,4–0,49  | 0,59 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                 |                  |           |                                                                                |         |

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |                |                  |           | (последовательность 0019)<br>250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                |                  |           | 5,5 мл                                                                         |         |
|                                                                                    |                |                  |           |                                                                                |         |
| Длительность инфузии                                                               | Доза           | Скорость инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат Блинцито                                              |         |
|                                                                                    |                |                  |           | Объем                                                                          | Флаконы |
| 48 часов                                                                           | 5 мкг/м²/сутки | 5 мл/ч           | 1,5–1,59  | 1,4 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,4–1,49  | 1,3 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,3–1,39  | 1,2 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,2–1,29  | 1,1 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1,1–1,19  | 1 мл                                                                           | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 1–1,09    | 0,94 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,9–0,99  | 0,85 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,8–0,89  | 0,76 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,7–0,79  | 0,67 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,6–0,69  | 0,57 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,5–0,59  | 0,48 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  | 0,4–0,49  | 0,39 мл                                                                        | 1       |
|                                                                                    |                |                  |           |                                                                                |         |

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций<br>(начальный объем)              |                 |                     |           | (Последовательность 0019)<br>250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–<br>275 мл) |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-,<br>48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                 |                     |           | 5,5 мл                                                                             |         |
|                                                                                       |                 |                     |           |                                                                                    |         |
| Длитель-<br>ность<br>инфузии                                                          | Доза            | Скорость<br>инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат<br>Блинцито                                               |         |
|                                                                                       |                 |                     |           | Объем                                                                              | Флаконы |
| 48 часов                                                                              | 15 мкг/м²/сутки | 5 мл/ч              | 1,5–1,59  | 4,2 мл                                                                             | 2       |
|                                                                                       |                 |                     | 1,4–1,49  | 3,9 мл                                                                             | 2       |
|                                                                                       |                 |                     | 1,3–1,39  | 3,7 мл                                                                             | 2       |
|                                                                                       |                 |                     | 1,2–1,29  | 3,4 мл                                                                             | 2       |
|                                                                                       |                 |                     | 1,1–1,19  | 3,1 мл                                                                             | 2       |
|                                                                                       |                 |                     | 1–1,09    | 2,8 мл                                                                             | 1       |
|                                                                                       |                 |                     | 0,9–0,99  | 2,6 мл                                                                             | 1       |
|                                                                                       |                 |                     | 0,8–0,89  | 2,3 мл                                                                             | 1       |
|                                                                                       |                 |                     | 0,7–0,79  | 2 мл                                                                               | 1       |
|                                                                                       |                 |                     | 0,6–0,69  | 1,7 мл                                                                             | 1       |
|                                                                                       |                 |                     | 0,5–0,59  | 1,4 мл                                                                             | 1       |
|                                                                                       |                 |                     | 0,4–0,49  | 1,2 мл                                                                             | 1       |
|                                                                                       |                 |                     |           |                                                                                    |         |

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |                |                     |           | <div>250 мл</div> <div>(обычный фактический объем: 265–275 мл)</div> |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                |                     |           | 5,5 мл                                                               |         |
|                                                                                    |                |                     |           |                                                                      |         |
| Длитель-<br>ность<br>инфузии                                                       | Доза           | Скорость<br>инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат<br>Блинцито                                 |         |
|                                                                                    |                |                     |           | Объем                                                                | Флаконы |
| 72 часа                                                                            | 5 мкг/м²/сутки | 3,3 мл/ч            | 1,5–1,59  | 2,1 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,4–1,49  | 2 мл                                                                 | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,3–1,39  | 1,8 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,2–1,29  | 1,7 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,1–1,19  | 1,6 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1–1,09    | 1,4 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,9–0,99  | 1,3 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,8–0,89  | 1,1 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,7–0,79  | 1 мл                                                                 | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,6–0,69  | 0,86 мл                                                              | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,5–0,59  | 0,72 мл                                                              | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,4–0,49  | 0,59 мл                                                              | 1       |
|                                                                                    |                |                     |           |                                                                      |         |

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (начальный объем)              |                 |                     |           | (последовательность 0019)<br>250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                 |                     |           | 5,5 мл                                                                         |         |
|                                                                                    |                 |                     |           |                                                                                |         |
| Длитель-<br>ность<br>инфузии                                                       | Доза            | Скорость<br>инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат<br>Блинцито                                           |         |
|                                                                                    |                 |                     |           | Объем                                                                          | Флаконы |
| 72 часа                                                                            | 15 мкг/м²/сутки | 3,3 мл/ч            | 1,5–1,59  | 6,3 мл                                                                         | 3       |
|                                                                                    |                 |                     | 1,4–1,49  | 5,9 мл                                                                         | 3       |
|                                                                                    |                 |                     | 1,3–1,39  | 5,5 мл                                                                         | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 1,2–1,29  | 5,1 мл                                                                         | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 1,1–1,19  | 4,7 мл                                                                         | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 1–1,09    | 4,2 мл                                                                         | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 0,9–0,99  | 3,8 мл                                                                         | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 0,8–0,89  | 3,4 мл                                                                         | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 0,7–0,79  | 3 мл                                                                           | 2       |
|                                                                                    |                 |                     | 0,6–0,69  | 2,6 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                     | 0,5–0,59  | 2,2 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                     | 0,4–0,49  | 1,8 мл                                                                         | 1       |
|                                                                                    |                 |                     |           |                                                                                |         |

| Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций<br>(начальный объем)           |                |                     |           | <div>250 мл</div> <div>(обычный фактический объем: 265–275 мл)</div> |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|---------|
| Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий) |                |                     |           | 5,5 мл                                                               |         |
|                                                                                    |                |                     |           |                                                                      |         |
| Длитель-<br>ность<br>инфузии                                                       | Доза           | Скорость<br>инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат<br>Блинцито                                 |         |
|                                                                                    |                |                     |           | Объем                                                                | Флаконы |
| 96 часов                                                                           | 5 мкг/м²/сутки | 2,5 мл/ч            | 1,5–1,59  | 2,8 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,4–1,49  | 2,6 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,3–1,39  | 2,4 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,2–1,29  | 2,3 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1,1–1,19  | 2,1 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 1–1,09    | 1,9 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,9–0,99  | 1,7 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,8–0,89  | 1,5 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,7–0,79  | 1,3 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,6–0,69  | 1,2 мл                                                               | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,5–0,59  | 0,97 мл                                                              | 1       |
|                                                                                    |                |                     | 0,4–0,49  | 0,78 мл                                                              | 1       |
|                                                                                    |                |                     |           |                                                                      |         |

|                                                                                           |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций</b><br>(начальный объем)           | 250 мл<br>(обычный фактический объем: 265–275 мл) |
| <b>Раствор стабилизатора (фиксированный объем для 24-, 48-, 72- и 96-часовых инфузий)</b> | 5,5 мл                                            |

| Длительность инфузии | Доза            | Скорость инфузии | ППТ (м²)* | Восстановленный препарат Блинцито |         |
|----------------------|-----------------|------------------|-----------|-----------------------------------|---------|
|                      |                 |                  |           | Объем                             | Флаконы |
| <b>96 часов</b>      | 15 мкг/м²/сутки | 2,5 мл/ч         | 1,5–1,59  | 8,4 мл                            | 3       |
|                      |                 |                  | 1,4–1,49  | 7,9 мл                            | 3       |
|                      |                 |                  | 1,3–1,39  | 7,3 мл                            | 3       |
|                      |                 |                  | 1,2–1,29  | 6,8 мл                            | 3       |
|                      |                 |                  | 1,1–1,19  | 6,2 мл                            | 3       |
|                      |                 |                  | 1–1,09    | 5,7 мл                            | 3       |
|                      |                 |                  | 0,9–0,99  | 5,1 мл                            | 2       |
|                      |                 |                  | 0,8–0,89  | 4,6 мл                            | 2       |
|                      |                 |                  | 0,7–0,79  | 4 мл                              | 2       |
|                      |                 |                  | 0,6–0,69  | 3,4 мл                            | 2       |
|                      |                 |                  | 0,5–0,59  | 2,9 мл                            | 2       |
|                      |                 |                  | 0,4–0,49  | 2,3 мл                            | 1       |

ППТ — площадь поверхности тела

\* Безопасность применения препарата Блинцито у пациентов с ППТ менее 0,4 м² не установлена.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды  
 Амджен Европа Б.В.  
 Минервум 7061  
 4817 ЗК Бреда

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Амджен»

123112, Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, проезд 1-й  
Красногвардейский, д. 15, помещ. 1/4

Тел.: +7 (495) 745 04 78

Факс: +7 (499) 995 19 65

Республика Беларусь

Представительство ООО «AlenMed Promotion» (Латвия) в Республике Беларусь

220020, г. Минск, пр. Победителей, 103, 7 й этаж, помещение 4

Тел.: +375 17 308 73 84

Факс: +375 17 308 73 88

### **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация: ЛП-№(002210)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№002210-ГП-BY

### **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Блинцито доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).