



Blinatumomab

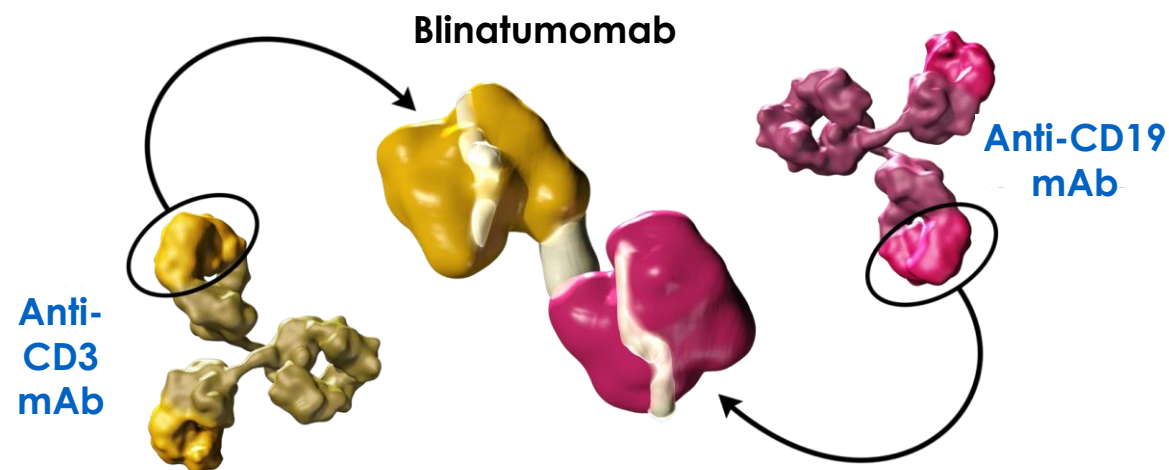
Version 3.1 (Ago2024)



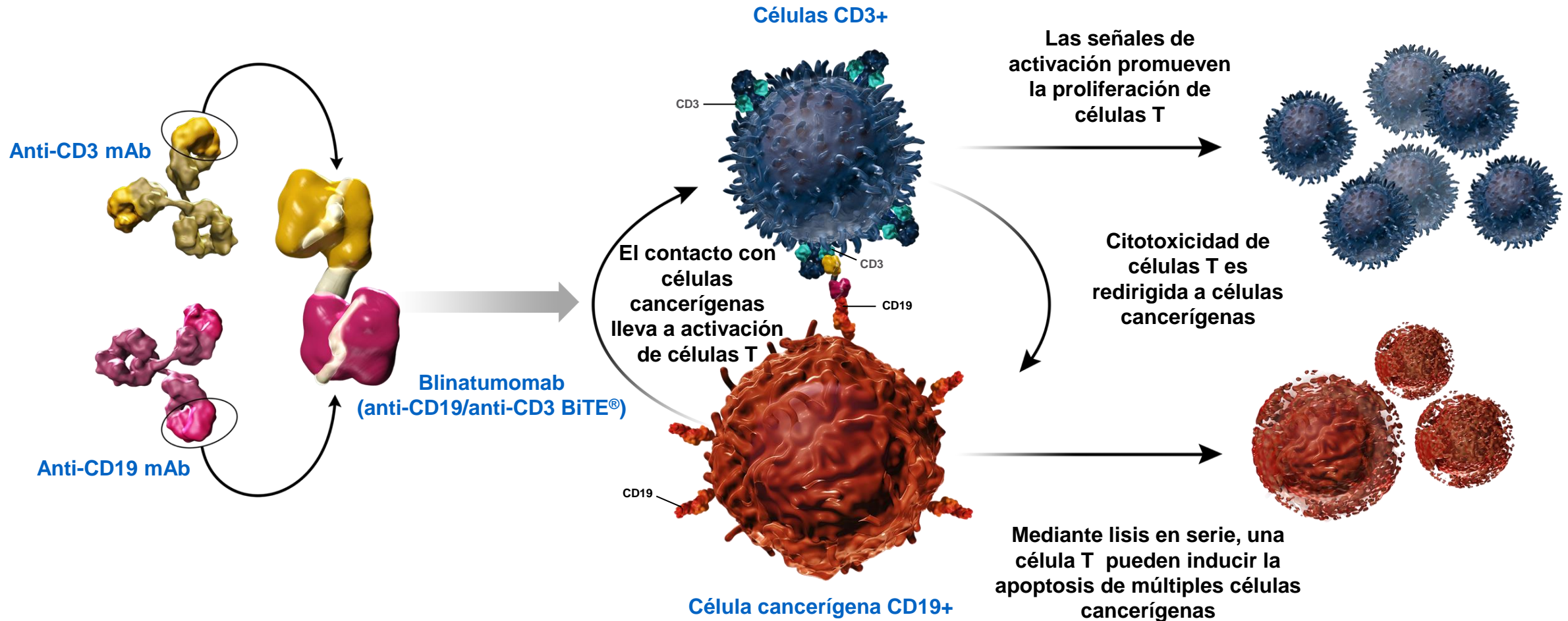
BLINATUMOMAB ES UNA MOLÉCULA CAPTADORA BIESPECÍFICA

BISPECIFIC T CELL ENGAGER (BITE®)

- Blinatumomab es una molécula captadora biespecífica que se une a CD19, expresado en células de origen de linaje B y CD3, expresado en células T
- Blinatumomab activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR) con el CD19 de las células B benignas y malignas
- Blinatumomab media la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula tumoral, la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, lo que da lugar a una lisis redirigida de células CD19+



BLINATUMOMAB: BITE[®] DISEÑADO PARA CONECTAR LINFOCITOS T A CÉLULAS TUMORALES QUE EXPRESEN CD19, INDUCIENDO APOPTOSIS CELULAR



INDICACIONES APROBADAS

2024

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) DE PRECURSORES DE CÉLULAS B, EN LA FASE DE CONSOLIDACIÓN

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B y **CD19 positivo en la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos**

2019

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) DE PRECURSORES DE CÉLULAS B, REFRACTARIA O EN RECAÍDA

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la LLA de precursores de células B, **CD19 positivo**, refractaria o en recaída, en pacientes **adultos y niños**.

2019

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) DE PRECURSORES DE CÉLULAS B, ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) POSITIVA

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la LLA de precursores de células B, **CD19 positivo**, con **EMR mayor o igual al 0,1%**, en primera o segunda remisión completa, en pacientes **adultos y niños**.



DOSIS



LLA-B R/R: PESO < 45 kg (dosis basadas en BSA)

Hasta 2 ciclos de inducción, seguido de hasta 3 ciclos de consolidación

Hasta 4 ciclos adicionales (ciclos 6-9 de mantenimiento)

	<i>Dosis de Inicio</i>	<i>Dosis Completa</i>	<i>Intervalo libre de tratamiento</i>
 CICLO 1	Día 1 – 7 5 mcg/m²/día <i>No exceder 9 mcg/día</i>	Día 8 – 28 15 mcg/m²/día <i>No exceder 28 mcg/día</i>	Día 29 – 42 14 días
 CICLO 2 - 5	Día 1 – 28 15 mcg/m²/día <i>No exceder 28 mcg/día</i>		Día 29 – 42 14 días
 CICLO 6 - 9	Día 1 – 28 15 mcg/m²/día <i>No exceder 28 mcg/día</i>		Día 29 – 84 56 días

LLA-B R/R: PESO \geq 45 kg (dosis fijas)

Hasta 2 ciclos de inducción, seguido de hasta 3 ciclos de consolidación

Hasta 4 ciclos adicionales (ciclos 6-9 de mantenimiento)

	<i>Dosis de Inicio</i>	<i>Dosis Completa</i>	<i>Intervalo libre de tratamiento</i>
CICLO 1	Día 1 – 7 9 mcg/día	Día 8 – 28 28 mcg/día	Día 29 – 42 14 días
CICLO 2 - 5	Día 1 – 28 28 mcg/día		Día 29 – 42 14 días
CICLO 6 - 9	Día 1 – 28 28 mcg/día		Día 29 – 84 56 días

LLA-B EMR+

1 ciclo de inducción, seguido de hasta 3 ciclos de consolidación



Dosis basadas en BSA para pacientes que pesan < 45kg

Día 1 – 28

15 mcg/m²/día

No exceder 28 mcg/día

Intervalo libre de tratamiento

Día 29 – 42

14 días



Dosis fijas para pacientes que pesan ≥ 45kg

Día 1 – 28

28 mcg/día

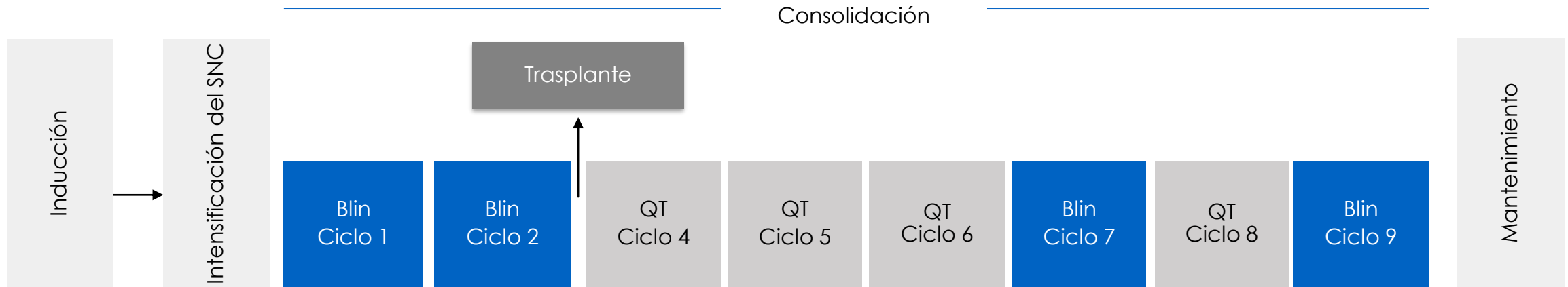
Intervalo libre de tratamiento

Día 29 – 42

14 días

LLA-B: FASE DE CONSOLIDACION

Ciclos intercalados con quimioterapia



LLA-B: FASE DE CONSOLIDACION

Ciclos intercalados con quimioterapia

CICLO
1 - 4

Dosis basadas en BSA para pacientes que pesan < 45kg

Día 1 – 28

15 mcg/m²/día

No exceder 28 mcg/día

Intervalo libre de tratamiento

Día 29 – 42

14 días

CICLO
1 - 4

Dosis fijas para pacientes que pesan ≥ 45kg

Día 1 – 28

28 mcg/día

Intervalo libre de tratamiento

Día 29 – 42

14 días

RECONSTITUCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA INFUSIÓN

CONSIDERACIONES ESPECIALES



Blinatumomab es **incompatible con di-etilhexilftalato (DEHP)** debido a la posibilidad de formación de partículas, lo que da lugar a una solución turbia.



Utilice **bolsas de infusión / cassetes de bomba de poliolefina, PVC sin DEHP o acetato de etilvinilo (EVA)**



Utilice **sets de líneas de infusión intravenosa de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA**

SUMINISTROS NO INCLUIDOS

- Agujas de calibre 21 y 23
- Jeringas descartables de 1 ml, 3ml, 5ml y 10 ml
- Agua para inyección estéril
- Solución NaCl al 0.9% 270 ml
- Bolsas para infusión de poliolefina, PVC sin DEHP, o EVA
- Set de líneas de infusión con filtro de 0.2 micras, material poliolefina, PVC sin DEHP, o EVA
- Bomba peristáltica dosificadora



RECOMENDACIONES PARA SELECCIONAR LA BOMBA DE INFUSIÓN

La bomba de infusión debe contener una alarma, ser programable, bloqueable y no elastomérica.

Las bombas ambulatorias sugeridas son

CADD Legacy®

CME BodyGuard 323™

Hospira, Sapphire™ I

Infusion Pump – CADD (Prizm®)

B Braun BodyGuard 323

Alaris (Medley, 8015, 8100, CareFusion)

ADMINISTRACIÓN

Blinatumomab se administra como una infusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión



La dosis depende del peso del paciente

Pacientes con peso $\geq 45\text{kg}$ reciben dosis fijas

Pacientes con peso $< 45\text{kg}$ reciben dosis calculadas según área de superficie corporal (BSA)



Se recomienda **hospitalización** durante los primeros 3 días (EMR+)/ 9 días (R/R) del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo

Para todos los inicios de ciclos posteriores y reinicios, se recomienda supervisión por un profesional de la salud u hospitalización

PREMEDICACIÓN

LLA-B EMR+



Dexametasona: 5 mg/m²
(dosis máxima de 20 mg)

- Antes de la primer dosis del primer ciclo de blinatumomab
- Reinicio de infusión después de una interrupción de 4 horas o más durante el primer ciclo.



Prednisona 100mg IV (o equivalente)

- 1 hora antes de la primer dosis de cada ciclo de blinatumomab

PREMEDICACIÓN

LLA-B R/R



Dexametasona: 5 mg/m² (dosis máxima de 20 mg)

- Antes de la primer dosis del primer ciclo de blinatumomab
- Antes de escalar la dosis (ej. día 8 del ciclo 1)
- Reinicio de infusión después de una interrupción de 4 horas o más durante el primer ciclo



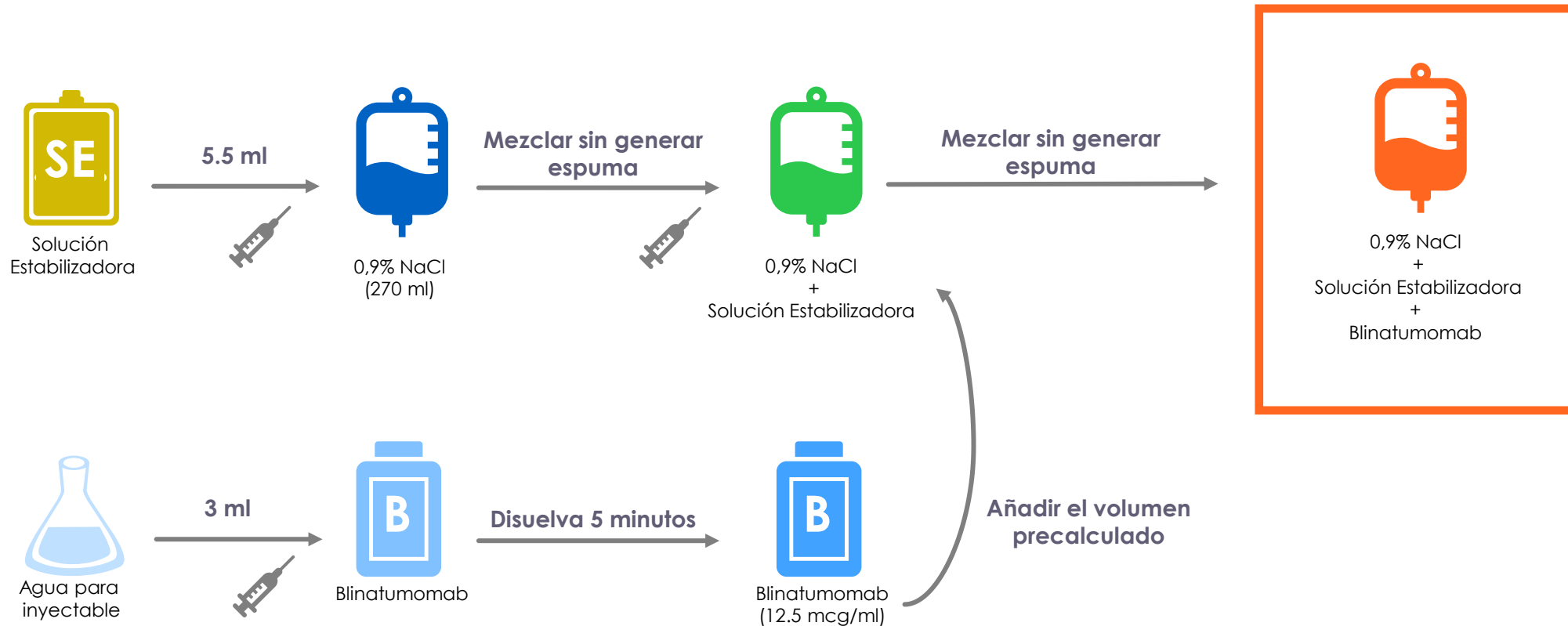
Dexametasona 20mg

- 1 hora antes de la primer dosis de cada ciclo de blinatumomab
- Antes de escalar la dosis (ej. día 8 del ciclo 1)
- Reinicio de infusión después de una interrupción de 4 horas o más

PREPARACIÓN DE LA BOLSA DE INFUSIÓN DE BLINATUMOMAB PARA INFUSIÓN DE 24 HORAS O 48 HORAS

1. Agregue asépticamente **270 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%** a la bolsa de infusión intravenosa vacía
2. Transfiera asépticamente **5,5 ml de Solución Estabilizadora para infusión IV** a la bolsa de infusión que contiene solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Descarte el vial con Solución Estabilizadora para infusión IV no utilizada
3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de blinatumomab reconstituido** a la bolsa de infusión intravenosa que contiene solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y Solución Estabilizadora para infusión IV.
 - Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma
 - El volumen específico de blinatumomab reconstituido requerido depende de la dosis a administrar
 - Descarte los viales con blinatumomab no utilizado.
4. En condiciones asépticas, conecte la línea de infusión intravenosa a la bolsa utilizando un filtro en línea estéril de 0,2 micras. Asegúrese de que la línea de infusión intravenosa sea compatible con la bomba de infusión.
5. Extraiga el aire de la bolsa de infusión*
6. **Purgue la línea de infusión intravenosa solo con solución de la bolsa de infusión, que contiene la solución preparada FINAL de blinatumomab**

RECONSTITUCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA INFUSIÓN



No utilizar la Solución Estabilizadora para infusión IV para reconstituir blinatumomab

ADMINISTRACIÓN

- Administre blinatumomab como una **infusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante** utilizando una bomba de infusión.
- **El volumen inicial (270 ml) es mayor que el volumen que se administrará al paciente (240 ml)** debido al purgado de las líneas de infusión intravenosa y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de blinatumomab.
- Infunda la solución final preparada de blinatumomab a una de las siguientes velocidades de infusión constantes, según las instrucciones de la etiqueta de la bolsa de infusión:
 - **Velocidad de infusión de 10 ml/hora para una duración de 24 horas,**
 - **Velocidad de infusión de 5 ml/hora para una duración de 48 horas**
- Administre la solución para **infusión final preparada de blinatumomab** utilizando una **línea de infusión intravenosa que contenga un filtro en línea de 0,2 micras, sea estéril, apirógeno y de baja fijación de proteínas.**
- **No purgue la línea de infusión de blinatumomab o el catéter intravenoso especialmente cuando se cambien las bolsas para infusión.** Purgar al cambiar las bolsas o al completar la infusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con las mismas. Cuando se administre a través de un catéter venoso de múltiples vías, infunda blinatumomab a través de un lumen exclusivo.
- Al finalizar la infusión, descarte la solución de blinatumomab no utilizada de la bolsa y líneas de infusión intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

LLA-B R/R & LLA-B EMR+

Peso Mayor o igual 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) 270 ml
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas) 5,5 ml

Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	Blinatumomab Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 ml/hora	0,83 ml	1
	28 mcg/día	10 ml/hora	2,6 ml	1
48 horas	9 mcg/día	5 ml/hora	1,7 ml	1
	28 mcg/día	5 ml/hora	5,2 ml	2

LLA-B R/R (DÍA 1-7)

Peso Menor a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) 270 ml
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas) 5,5 ml

Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	BSA (m ²)	Blinatumomab Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m²/día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1

LLA-B R/R (A PARTIR DEL DÍA 8) / LLA-B EMR+

Peso Menor a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) 270 ml
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas) 5,5 ml

Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	BSA (m ²)	Blinatumomab Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	15 mcg/m²/día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

LLA-B R/R (DÍA 1-7)

Peso Menor a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) 270 ml
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas) 5,5 ml

Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	BSA (m ²)	Blinatumomab Reconstituido	
				Volumen	Viales
48 horas	5 mcg/m²/día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1

LLA-B R/R (A PARTIR DEL DÍA 8) / LLA-B EMR+

Peso Menor a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) 270 ml
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas) 5,5 ml

Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	BSA (m ²)	Blinatumomab Reconstituido	
				Volumen	Viales
48 horas	15 mcg/m²/día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE LOS VIALES DE BLINATUMOMAB Y DE SOLUCIÓN ESTABILIZADORA



Refrigerar de 2 a 8 °C en el envase original



No congelar



Proteger de la luz hasta uso

TIEMPO MÁXIMO DE CONSERVACIÓN

	Temperatura Ambiente (23°C – 27°C)	Refrigerado (2°C – 8°C)
Vial de blinatumomab reconstituido	4 horas	24 horas
Bolsa de infusión de blinatumomab preparada (sin conservantes)	48 horas (El tiempo de almacenamiento incluye el tiempo de infusión. Si la bolsa de infusión preparada con blinatumomab no se administra dentro de los marcos de tiempo y a las temperaturas indicadas, se debe desechar; no se debe volver a refrigerar)	8 días

PERFIL DE SEGURIDAD

EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES ($\geq 20\%$)

LLA-B EMR +

- Pirexia
- Reacciones asociadas a la infusión
- Dolor de cabeza
- Infecciones (patógenos no especificados)
- Temblores
- Escalofríos

LLA-B Ph- R/R

- Infecciones (bacterianas y patógenas no especificadas)
- Pirexia
- Dolor de cabeza
- Reacciones asociadas a la infusión
- Anemia
- Neutropenia
- Neutropenia febril
- Trombocitopenia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



SINDROME DE
LIBERACIÓN DE
CITOQUINAS



TOXICIDAD
NEUROLÓGICA



OTRAS
REACCIONES
ADVERSAS

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



SINDROME DE
LIBERACIÓN DE
CITOQUINAS



TOXICIDAD
NEUROLÓGICA



OTRAS
REACCIONES
ADVERSAS

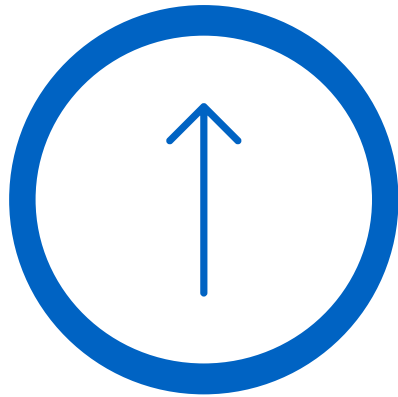
SINDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

- El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) ha sido reportado en pacientes que reciben inmunoterapia basada en células T por diferentes enfermedades, incluyendo LLA
- CRS Grado ≥ 3 CRS ha sido reportado en pacientes que reciben blinatumomab y en el 46% de los pacientes reciben tisagenlecleucel
 - La tasa total de CRS grado ≥ 3 fue 5% en pacientes adultos con LLA R/R 6% en pacientes pediátricos con LLA R/R y 2% en pacientes adultos EMR+
 - La mediana de inicio es 2 días
 - La tasa de eventos de CRS grado ≥ 3 es 0.16 por paciente año, cuando se ajusta por exposición
 - La profase con dexametasona (en pacientes con carga de enfermedad alta) y dosis de inicio reducidas de blinatumomab ha disminuido la incidencia y gravedad de CRS reportados
 - La tasa de remisión inducida por blinatumomab no está afectada por la exposición a dexametasona
 - El tratamiento con blinatumomab puede ser interrumpido para promover la resolución de CRS

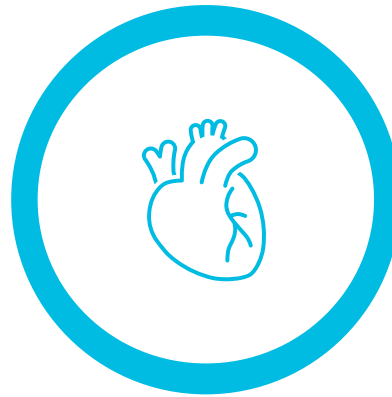
ALGUNOS FACTORES DE RIESGO PUEDEN PREDECIR EL SINDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS, UNA RESPUESTA INFLAMATORIA

El síndrome de liberación (CRS) describe un **espectro de reacciones** caracterizadas por la elevación de los niveles de citoquinas asociados a la activación y proliferación de células T **tras la administración de una inmunoterapia basada en células T**.

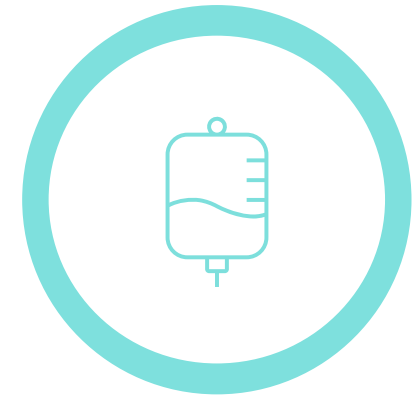
Factores de riesgo asociados a CRS más severos



Carga de enfermedad
(ej, nivel de blastos elevado)

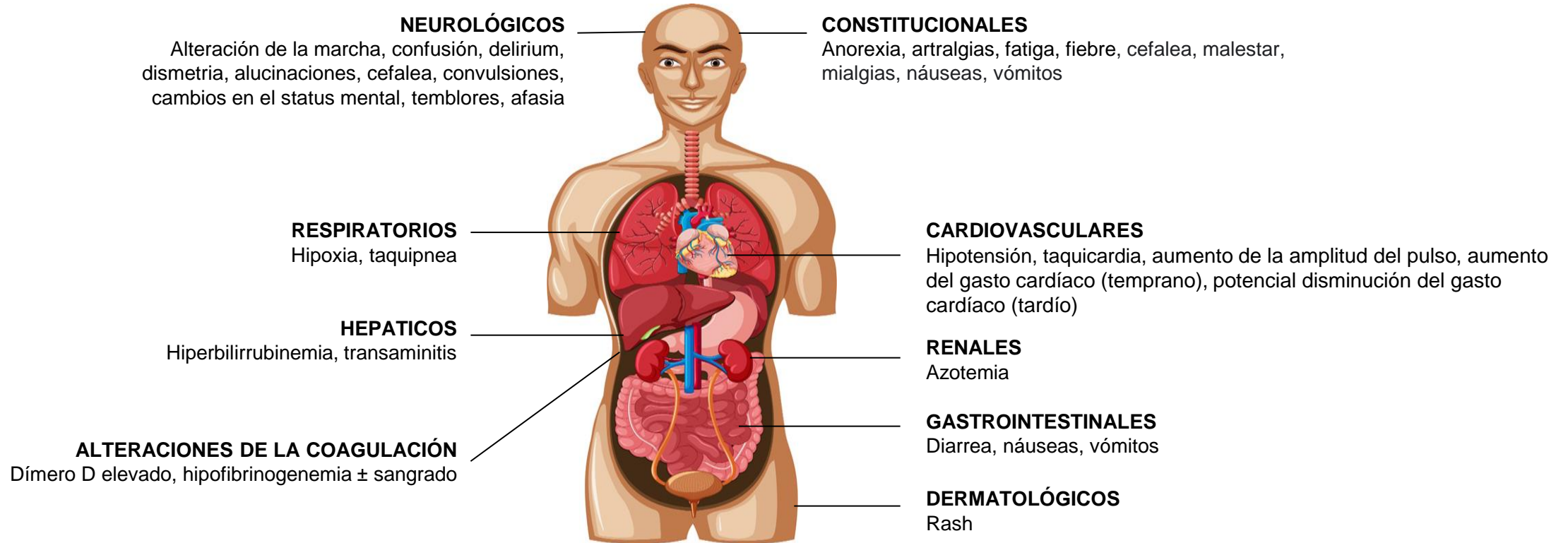


Factores cardíacos preexistentes
(ej, disfunción diastólica o sistólica, anomalías en el ECG)



Dosis
(ej. dosis altas)

SÍNTOMAS ASOCIADOS AL SINDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS



Los síntomas pueden ser progresivos, empezando con fiebre y finalizando con falla orgánica

EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DEL SINDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

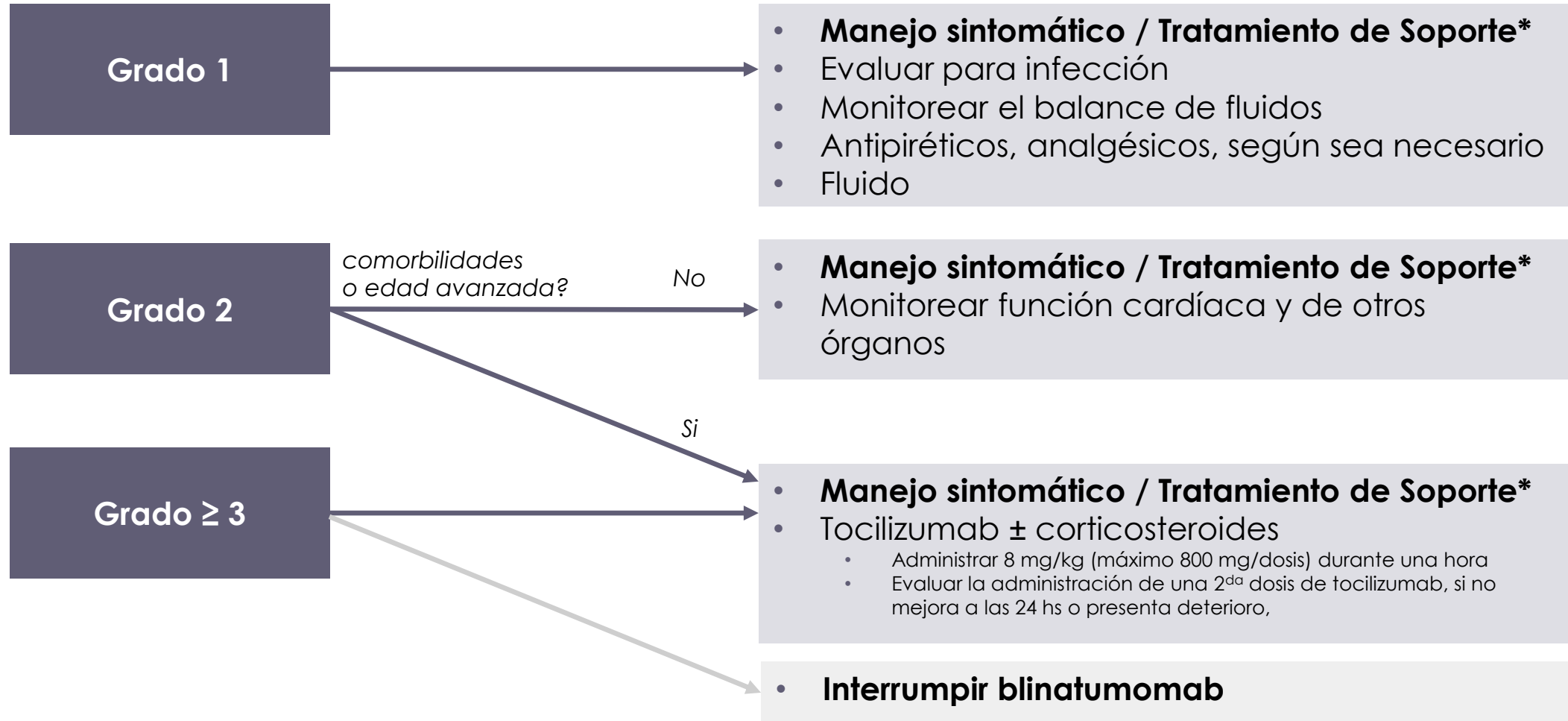
GRADO	CRITERIOS LEE (LEE ET AL 2014)	CTCAE VERSION 5.0	ASTCT (LEE ET AL 2019)	PRINCIPALES DIFERENCIAS
1	Síntomas que no ponen en riesgo la vida y solo requieren tratamiento sintomático	Fiebre con o sin síntomas constitucionales	Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) Sin hipotensión y/o hipoxia	ASTCT explicita rango de temperatura
2	Síntomas que requieren y responden a intervención moderada	Hipotensión que responde a líquidos Hipoxia – Requerimiento de $\text{O}_2 < 40\%$	Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	El uso de vasopresor a dosis baja sugiere grado 2 en Lee, mientras que en ASTCT no se incluye el uso de vasopresores
	Requerimiento de $\text{O}_2 < 40\%$ o hipotensión que responde a fluidos o a dosis bajas de vasopresores o toxicidad orgánica grado 2		Hipotensión no requiriendo vasopresores Hipoxia requiriendo bajo flujo (≤ 6 L/min) cánula nasal o <i>blow-by</i>	
3	Síntomas que requieren y responden a intervención agresiva	Hipotensión que requiere el uso de un vasopresor Hipoxia – Requerimiento de $\text{O}_2 \geq 40\%$	Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	El uso de vasopresor a dosis alta o múltiples vasopresores sugiere grado 3 en Lee, mientras en ASTCT incluye el uso de vasopresores en general
	Requerimiento de $\text{O}_2 \geq 40\%$ o hipotensión requiriendo altas dosis o múltiple vasopresores o toxicidad orgánica grado 3 o transaminitis grado 4		Hipotensión requiriendo vasopresores con o sin vasopresina Hipoxia requiriendo alto flujo (> 6 L/min) cánula nasal, mascarilla, mascarillas sin retorno o máscara Máscara Venturi	
4	Síntomas que ponen en peligro la vida	Síntomas que ponen en peligro la vida Necesidad de intervención urgente	Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	El uso de múltiples vasopresores sugieren grado 4 en ASTCT
	Requerimiento de ventilación toxicidad orgánica grado 4 (excluyendo transaminitis)		Hipotensión requiriendo múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina) Hipoxia requiriendo presión positiva	

Estas clasificaciones han sido propuestas para los distintas inmunoterapias para armonizar las diferentes definiciones y clasificaciones ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; O_2 , oxígeno Lee DW, et al. *Blood*. 2014;124:188-195; National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. v5.0; .Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-638; Schuster SJ, et al. *Blood Adv*. 2020;4:1432-1439.

TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

Basado en la clasificación ASTCT

Tratamiento



*Incluye tratamiento antibacterial empírico y mantenimiento de una adecuada hidratación y presión arterial en cada grado

AJUSTE DE DOSIS POR SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

Grado	Peso del Paciente Mayor o igual a 45 kg	Peso del Paciente Menor a 45 kg
3	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir blinatumomab.• Administrar 8 mg de dexametasona cada 8 horas por vía intravenosa u oral por hasta 3 días y disminuir progresivamente la dosis durante los 4 días siguientes.• Cuando el CRS se resuelva, reiniciar blinatumomab a una dosis de 9 mcg/día y escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer.	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir blinatumomab.• Administrar 5 mg/m² de dexametasona (8 mg como máximo) cada 8 horas por vía intravenosa u oral por hasta 3 días y disminuir progresivamente la dosis durante los 4 días siguientes.• Cuando el CRS se resuelva, reiniciar blinatumomab a una dosis de 5 mcg/m²/día y escalar a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer.
4	Discontinuar blinatumomab permanentemente. Administrar dexametasona según lo indicado para CRS de Grado 3.	

Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). El Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



SINDROME DE
LIBERACIÓN DE
CITOQUINAS



TOXICIDAD
NEUROLÓGICA



OTRAS
REACCIONES
ADVERSAS

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

- Se han informado EA neurológicos en pacientes con LLA que reciben quimioterapia sistémica o inmunoterapia dirigida a CD19, incluido daño/lesión permanente o reversible en el SNC, así como cambios transitorios en la cognición o el comportamiento
- Los EA neurológicos informados con mayor frecuencia en estudios de fase 1/2 de blinatumomab para pacientes pediátricos con LLA R/R fueron temblor (6 %), mareos (4 %) y somnolencia (4 %). El 4 % de la población de pacientes experimentó eventos neurológicos de grado 3. No se informaron eventos neurológicos de grado 4 o 5
- En el estudio de fase 3 TOWER, la tasa general de eventos neurológicos de grado ≥ 3 fue similar entre los grupos de quimioterapia con blinatumomab y el SOC (9,4 % frente a 8,3 %), donde los eventos de grado ≥ 3 informados con mayor frecuencia fueron encefalopatía (1,5 %), estado de confusión (1,1 %) y somnolencia (1,1 %)
- La EAER fue más baja con blinatumomab frente al SOC para los EA neurológicos de grado ≥ 3 en el estudio TOWER de fase 3 (0,38 frente a 0,95 eventos por años-paciente; $P = 0,008$), donde las tasas de incidencia de EA neurológicos de grado ≥ 3 disminuyeron del ciclo 1 al ciclo 2 de blinatumomab (7 % frente a 3 %)
- Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana de tiempo hasta el primer evento se produjo dentro de las primeras 2 semanas de la terapia con blinatumomab y la mayoría de los eventos fueron manejables y se resolvieron después de la interrupción temporal del tratamiento

ICANS* ES UN TRASTORNO QUE INVOLUCRA EL SNC QUE PUEDE OCURRIR DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE TERAPIAS INMUNO-ONCOLÓGICAS BASADAS EN CÉLULAS T

Puede manifestarse como síntomas progresivos, que incluyen alteración del nivel de conciencia, debilidad motora, convulsiones y edema cerebral



El ICANS* pueden inicialmente presentarse como **temblores, dolor de cabeza, disfasia leve o letargo leve** y la progresión potencial del ICANS* de leve a grave puede ocurrir a lo largo de horas o días¹



La clasificación y el manejo clínico del ICANS* varían según las manifestaciones, los criterios de clasificación y las instituciones, e incluyen **corticosteroides, atención complementaria, reducción de la dosis, interrupción de la dosis y medicamentos para las convulsiones** en determinadas situaciones²⁻⁴



La **fisiopatología del ICANS* no se comprende bien**; la hipótesis actual es que la inflamación sistémica y la producción de citocinas conducen a la **activación de las células endoteliales y a la alteración de la barrera hematoencefálica**, que en última instancia provoca niveles elevados de citocinas en el líquido cefalorraquídeo y manifestaciones clínicas del ICANS*; por lo tanto, el **CRS grave** se considera un **factor de riesgo** para el ICANS^{2,*}

*Previamente conocido como neurotoxicidad

EL GRADO DE ICANS* SE DETERMINA POR EL EVENTO MÁS SEVERO NO ATRIBUIBLE A OTRA CAUSA

ICANS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4†
Valor ICE ‡	7–9	3–6	0–2	0 (paciente no despierta / no se puede realizar ICE)
Niveles de conciencia disminuidos.§	Despierta espontáneamente	Despierta al escuchar una voz	Despierta solo por estímulo táctil	El paciente perdió la conciencia o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse Estupor o coma
Convulsiones	N/D	N/D	Cualquier convulsión clínica focal o generalizada que se resuelve rápidamente o ataques no convulsivos en el EEG que se resuelven con intervención	Convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 min) Convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin regreso al valor inicial entre cada una
Hallazgos motores**	N/D	N/D	N/D	Debilidad motora focal profunda (p. ej., hemiparesia o paraparesia)
Presión intracranial elevada / edema cerebral	N/D	N/D	Edema focal/local en neuroimágenes††	Edema cerebral difuso en neuroimagen Posición de descerebración o de decorticación Parálisis del nervio craneal VI Papiledema Tríada de Cushing

*Previamente conocido como neurotoxicidad

†Pacientes con ICANS grado 4 requieren generalmente intubación para control de la vía respiratoria y manejo de las convulsiones

‡Paciente con ICE 0 puede ser clasificado como grado 3 si despierta con afasia global y/o grado 4 si no despierta

§Niveles de conciencia disminuidos no pueden ser atribuidos a otras causas

**Temblores y mioclonias asociadas a tratamientos de células inmunoefectoras pueden ser clasificadas según CTCAE v5.0, pero no influyen el grado de ICANS

††Hemorragia intracranial con o sin edema asociada no es considerada una característica de neurotoxicidad y se excluye de grado ICANS. Puede clasificarse según CTCAE característica, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EEG, electroencefalograma; ICANS, síndrome de toxicidad neurológica asociado a células inmunoefectoras; ICE, encefalopatía asociado a células inmunoefectoras; PIC, presión intracranial; N/D, no disponible.

Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-638, Maus MV, et al. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001511.

EVALUACIÓN ICE

Herramienta sencilla y rápida para obtener una valoración inicial y detectar rápidamente cambios neurológicos sutiles

		Puntos
Orientación ^a	Año, mes, ciudad, lugar	4
Nominación ^a	Nombra 3 objetos (ejemplo: reloj, bolígrafo, botón)	3
Atención ^a	Contar para atrás desde 100 de 10 en 10	1
Escritura ^a	Habilidad para escribir una frase sencilla ^b	1
Respuesta a órdenes ^c	Obedece órdenes (ejemplo: cierre los ojos y saque la lengua o muéstreme 2 dedos)	1

A La escala ICE incluye la respuesta de órdenes verbales, ítem no presente en la escala CARTOX-10, permitiendo una mejor valoración del lenguaje⁵⁵.

B Se utiliza una frase que el paciente elija y se le pide que repita la misma en cada evaluación neurológica.

C De 1-4 elementos del CARTOX-10

En el paciente intubado en sedación farmacológica y con ventilación mecánica invasiva la escala ICE no permite la correcta evaluación de la encefalopatía

ICE: Immune effector Cell-associated Encephalopathy; CARTOX: CAR-T cell-therapy-associated toxicity.

AJUSTE DE DOSIS POR TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Grado	Peso del Paciente Mayor o igual a 45 kg	Peso del Paciente Menor a 45 kg
3	<ul style="list-style-type: none">• Suspender blinatumomab hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días.• Reiniciar blinatumomab a una dosis de 9 mcg/día.<ul style="list-style-type: none">• Si la reacción adversa no vuelva a aparecer, escalar a 28 mcg/día después de 7 días• Si la reacción adversa continua a dosis de 9 mcg/día o tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar blinatumomab permanentemente.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender blinatumomab hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días• Reiniciar blinatumomab a una dosis de 5 mcg/m²/día<ul style="list-style-type: none">• Si la reacción adversa no vuelva a aparecer, escalar a 15 mcg/m²/día después de 7 días• Si la reacción adversa continua a dosis de 5 mcg/m²/día o tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar blinatumomab permanentemente.
4	Discontinuar blinatumomab permanentemente.	
-	Discontinuar blinatumomab permanentemente si se produce más de una convulsión	

Nota: El prospecto aprobado por EMA, recomienda para el reinicio, pre-mediar con 24 mg de dexametasona, después reducir la dosis de dexametasona a dosis escalonada durante 4 días.+

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



SINDROME DE
LIBERACIÓN DE
CITOQUINAS



TOXICIDAD
NEUROLÓGICA



OTRAS
REACCIONES
ADVERSAS

AJUSTE DE DOSIS POR OTRAS REACCIONES ADVERSAS

Grado	Peso del Paciente Mayor o igual a 45 kg	Peso del Paciente Menor a 45 kg
3	<ul style="list-style-type: none">• Suspender blinatumomab hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve);• Reiniciar blinatumomab a dosis de 9 mcg/día.<ul style="list-style-type: none">• Si la reacción adversa no vuelva a aparecer, escalar a 28 mcg/día• Si la reacción adversa tarda más de 14 días en resolverse, discontinuar blinatumomab permanentemente.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender blinatumomab hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve);• Reiniciar blinatumomab a dosis de 5 mcg/m²/día.<ul style="list-style-type: none">• Si la reacción adversa no vuelva a aparecer, escalar a 15 mcg/m²/día• Si la reacción adversa tarda más de 14 días en resolverse, discontinuar blinatumomab permanentemente.
4	Considerar discontinuar blinatumomab permanentemente.	

Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). El Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

Si la interrupción del tratamiento tras una reacción adversa no supera los 7 días, se debe continuar con el mismo ciclo hasta un total de 28 días de infusión, incluidos los días previos y posteriores a la interrupción de ese ciclo.
Si la interrupción debida a una reacción adversa supera los 7 días, se debe iniciar un nuevo ciclo.

ELEVACIÓN DE LOS NIVELES DE ENZIMAS HEPATICAS

Monitorear ALT, AST, GGT y bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento

3

DIAS

La mediana de tiempo hasta su aparición fue de **3 días** para las elevaciones **asociadas al síndrome de liberación de citoquinas**

La mayoría de estas elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas se observaron en este contexto

19

DÍAS

La mediana de tiempo hasta su aparición fue de **19 días** para las elevaciones **no asociadas al síndrome de liberación de citoquinas**

Interrumpir blinatumomab si las transaminasas se elevan a más de 5 veces el límite superior a lo normal o si la bilirrubina total se eleva a más de 3 veces el límite superior a lo normal.

SOBREDOSIS

- Las sobredosis provocaron reacciones adversas consistentes con las reacciones observadas a la dosis terapéutica recomendada e incluyeron fiebre, temblores y dolor de cabeza.
- En caso de sobredosis:
 - **Interrumpa** la infusión
 - **Monitoree** al paciente en busca de signos de reacciones adversas
 - Brinde **atención médica de apoyo**
 - **Considere reiniciar blinatumomab** a la dosis recomendada cuando se hayan **resuelto todas las reacciones adversas y no antes de las 12 horas** después de la interrupción de la infusión

CONTACTOS AMGEN



Reporte de eventos adversos: farmacovigilancia.argentina@amgen.com

Reclamos de Calidad: reclamos-argentina@amgen.com

Información médica: infomed@amgen.com

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN