



## **Fact Sheet: Blinatumomab (BLINCYTO®) – Ein immunonkologischer Therapieansatz bei akuter lymphatischer Leukämie**

### **Überblick**

BLINCYTO® (Blinatumomab) ist ein bispezifisches, gegen CD19 und CD3 gerichtetes T-Zell-aktivierendes Antikörperkonstrukt (bispecific T-cell engager, BiTE®), das parallel an die genannten Oberflächenproteine bindet. Bei BLINCYTO® handelt es sich dabei um das erste BiTE®-Antikörperkonstrukt, das von der Europäischen Kommission zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im November 2015 zugelassen wurde.<sup>1</sup>

### **Wirkmechanismus:**

#### **Die Rolle der BiTE®-Antikörperkonstrukte**

BiTE®-Antikörperkonstrukte sind ein innovatives Konzept in der Immuntherapie zur Bekämpfung von Krebserkrankungen.<sup>2,3</sup> Sie unterstützen die T-Zellen des körpereigenen Immunsystems bei der Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen.<sup>2,3</sup>

Die BiTE®-Antikörperkonstrukte aktivieren die T-Zellen, damit diese die Tumorzellen, die den CD19-Rezeptor auf der Oberfläche exprimieren, gezielt angreifen können.<sup>1,3,4</sup> Das Ziel besteht darin, die Tumorzellen daran zu hindern, die Immunabwehr im Körper zu unterlaufen.<sup>3</sup> Die Wirkung dieser modifizierten Antikörperkonstrukte beruht darauf, dass sie als Brücke zwischen dem CD3-Rezeptor der T-Zellen und einem spezifischen Rezeptor auf der Tumorzelle fungieren.<sup>2</sup> Auf diese Weise bringen die BiTE®-Antikörperkonstrukte die T-Zellen in eine enge räumliche Nähe zu den betreffenden Tumorzellen, wodurch eine gezielte T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber den Tumorzellen hervorgerufen werden kann.<sup>2,3</sup> Durch die von den BiTE®-Antikörperkonstrukten geschaffene Verbindung kann die Apoptose der Tumorzellen herbeigeführt werden.<sup>2</sup>

### **Zulassungen von Blinatumomab: Die Chronik**

BLINCYTO® erhielt in den USA im Juli 2014 den "Breakthrough-Status" und im Dezember 2014 die Zulassung in einem beschleunigten Verfahren.

Im November 2015 wurde BLINCYTO® von der Europäischen Kommission auf Basis einer Phase II-Studie (Studie 211) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL zugelassen.

Im Dezember 2017 erhielt BLINCYTO® durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen.<sup>5</sup> Bewertungsgrundlage waren die Daten der Phase III-Studie TOWER. In seinen Tragenden Gründen<sup>6</sup> nannte der G-BA den Vorteil von Blinatumomab im Gesamtüberleben, wodurch in der Gesamtschau eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt wurde.

Am 29. August **2018** genehmigte die Europäische Kommission, basierend auf den Ergebnissen einer Phase I/II-Studie (Studie 205), eine Zulassungserweiterung für BLINCYTO® bei Kindern. BLINCYTO® ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer ALL (refraktär oder rezidiert nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder rezidiert nach vorheriger allogener Stammzelltransplantation).

Auf Basis der Phase II-Studie BLAST erfolgte am 22. Januar **2019** die Zulassungserweiterung für BLINCYTO® als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit minimaler Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1%.

## Wichtigste Studien in der Übersicht

### • Zulassungsstudie 211 bei Erwachsenen<sup>7</sup>

- *Design*: offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie
- *Teilnehmer*: n=189 erwachsene Patienten mit rezidivierter/refraktärer Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-negativer) B-Vorläufer ALL
- *Ergebnis*: CR/CRh-Rate=42,9%; bei 82% der Patienten mit einer CR/CRh war keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD-negativ)

### • TOWER-Studie<sup>8</sup>

- *Design*: randomisierte, unverblindete Phase III-Studie
- *Teilnehmer*: n=405 erwachsene Patienten mit rezidivierter/refraktärer Ph-negativer B-Vorläufer ALL
- *Ziel*: Beurteilung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zu einer Chemotherapie
- *Ergebnis*: Medianes Gesamtüberleben (OS): 7,7 Monate unter Blinatumomab vs. 4 Monate unter Standard of Care-Chemotherapie (HR=0,71; p=0,012). Bei Patienten, die in erster Salvage-Therapie behandelt wurden, betrug das mediane OS 11,1 Monate unter Blinatumomab versus 5,3 Monate unter SOC (HR=0,6)

### • BLAST-Studie<sup>9</sup>

- *Design*: prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie
- *Teilnehmer*: n=116 erwachsene Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer ALL und minimaler Resterkrankung (MRD, definiert als  $\leq 0,1\%$ )
- *Ziel*: Beurteilung der Wirksamkeit von Blinatumomab bei MRD-positiver B-Vorläufer ALL nach drei oder mehr Blöcken intensiver Chemotherapie
- *Ergebnis*: 78% der Patienten erreichten ein vollständiges MRD-Ansprechen (MRD-Negativität). Medianes Gesamtüberleben (OS): 36,5 Monate unter Blinatumomab (mittleres Follow-up 59,8 Monate). Mehr als die Hälfte der Patienten, die nach dem ersten Zyklus der BLINCYTO®-Behandlung ein MRD-Ansprechen erreichten, waren nach fünf Jahren noch am Leben

#### Experten-Statement

Dr. med. Nicola Gökbüget,  
Leiterin der deutschen ALL-  
Studiengruppe GMALL:  
"Ich denke, aufgrund der  
Daten der randomisierten  
[TOWER-]Studie ist es ganz  
klar, dass die erste Salvage  
jetzt mit einer Immuntherapie  
durchgeführt werden sollte  
und dass wir dies den  
Patienten anbieten sollten."<sup>15</sup>

- **Zulassungsstudie 205 bei Kindern**<sup>10</sup>

- *Design*: einarmige, multizentrische, offene Phase I/II-Studie
- *Teilnehmer*: 93 pädiatrische Patienten mit rezidivierender/refraktärer Philadelphia-Chromosom-negativer B-Vorläufer ALL
- *Ergebnis*: CR/CRh-Rate=39 %; 52% der Patienten mit einer CR/CRh waren auch MRD-negativ

**Wichtige Endpunkte im Studienprogramm:**

- **Komplette Remission (CR)**: < 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 10.000/μl und Granulozyten > 1.000/μl).<sup>11</sup>
- **CRh: Komplette Remission (CR) mit nur teilweiser Wiederherstellung des peripheren Blutbildes** (Thrombozyten > 50.000/μl und Granulozyten > 500/μl).<sup>12</sup>
- Kein Nachweis einer **Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung, MRD)**: Als minimale Resterkrankung bezeichnet man trotz des Erreichens einer kompletten Remission im Körper des Patienten verbliebene Leukämiezellen. Wenn auch mittels besonders empfindlicher Verfahren wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder der Durchflusszytometrie<sup>13</sup>, mit denen selbst eine Tumorzelle pro 100.000 gesunde Zellen noch auffindbar ist, keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind, bezeichnet man dies als MRD-Ansprechen oder MRD-Negativität. Dies hat einen hohen prognostischen Wert für die Beurteilung des Therapieerfolges.<sup>14</sup>

## **Indikation: Akute lymphatische Leukämie (ALL)**

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene und rasch fortschreitende, bösartige Erkrankung des Blutes und Knochenmarks.<sup>16,17</sup> Die Erkrankung tritt auf, wenn eine Knochenmarkszelle Mutationen oder Fehler in ihrer DNA entwickelt, die zur ungebremsen Teilung und Vermehrung dieser Zelle führen. Patienten mit ALL weisen entartete weiße Blutzellen (Lymphoblasten) auf, die gesunde weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Thrombozyten verdrängen.<sup>16</sup>

Man unterscheidet verschiedene Unterformen der ALL. Zur Bestimmung dieser Subtypen ziehen Ärzte häufig die WHO-Klassifikation heran, die sich an dem Immunphänotyp der Leukoblasten orientiert.<sup>18</sup> 75% aller ALL-Erkrankungen Erwachsener sind der B-Zellreihe zuzuordnen, die meisten davon der so genannten B-Vorläufer ALL. Die restlichen 25% gehören zur T-Zellreihe.<sup>19</sup>

Häufigkeit in Deutschland:

- ALL: 1.000 Neuerkrankungen pro Jahr, davon ca. 500 Kinder/Jugendliche und 500 erwachsene Patienten<sup>20</sup>
- Ca. 30-60% der erwachsenen und ca. 15-20% der pädiatrischen Patienten erleiden ein Rezidiv<sup>21,22</sup>

Symptome<sup>16</sup>:

- Häufige Infektionen, Fieber, häufiges oder schweres Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Schwellungen verursacht durch geschwollene Lymphknoten im Bereich des Nackens, an Unterarmen, im Bereich des Magens und der Leiste, blasse Haut, Atemnot, Schwäche, Abgeschlagenheit oder allgemeiner Leistungsabfall

## Quellen

1. Fachinformation BLINCYTO®, Stand Oktober 2019
2. Amgen Oncology. "BiTE® Technology: Designed to Engage T Cells To Fight Cancer." Verfügbar unter: <https://www.amgenoncology.com/modalities/bite.html>. Abgerufen am 14.02.2020
3. Baeuerle PA, Kufer P, Bargou R. Bispecific T Cell Engaging Antibodies for Cancer Therapy. *Cancer Res* 2009;69:4941-4944.
4. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res*. 2011;317:1255-1260.
5. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289.pdf). Abgerufen am 17.02.2020
6. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf). Abgerufen am 17.02.2020
7. Topp MS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66.
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847. doi: 10.1056/NEJMoa1609783
9. Gökbüget N, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018 Apr 5;131(14):1522-1531.
10. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34:4381-4389
11. Appelbaum F, Rosenblum D, Arceci RJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007;109 (5) 1810-1816.
12. Topp MS et al. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patient With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:4134-4140
13. Campara D. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 2010 ;2010:7-12.
14. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia*. 2010; 24: 521–535.
15. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab, mündliche Anhörung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 24.10.2017  
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/296/#tab/stellungnahmeverfahren>. Abgerufen am 17.02.2020
16. Mayo Clinic. "Acute lymphocytic leukemia." Verfügbar unter: [www.mayoclinic.com/health/acute-lymphocytic-leukemia/DS00558](http://www.mayoclinic.com/health/acute-lymphocytic-leukemia/DS00558). Abgerufen am 14.02.2020
17. Cancer Research UK. What is acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Verfügbar unter <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/about> . Abgerufen am 14.02.2020
18. Cancer Research UK (2015) Types of acute lymphoblastic leukaemia. Verfügbar unter: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/types>. Abgerufen am 14.02.2020
19. Leitlinie „Akute Lymphatische Leukämie“ der DGHO. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 14.02.2020
20. Kraywinkel K et Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologie* 2017;23:499-503
21. Frey NV et Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126(5):589-596
22. Ceppi F et al. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prediction and prevention. *Expert Review of Hematology* 2014;8 (1):1–14

**Kurzinformation:** BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

**Wirkstoff:** Blinatumomab. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 38,5 Mikrogramm Blinatumomab. Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke führt zu einer finalen Blinatumomab-Konzentration von 12,5 Mikrogramm/ml. Sonstige Bestandteile: *Pulver:* Citronensäure-Monohydrat (E 330), Trehalose-Dihydrat, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). *Lösung (Stabilisator):* Citronensäure-Monohydrat (E 330), Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Blinatumomab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt. **Anwendungsgebiet:** BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %. BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen, virale Infektionen, Infektionen – Pathogen nicht spezifiziert, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Zytokinreisetzungs-Syndrom, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Tachykardie, Hypotonie, Husten, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Pyrexie, Schüttelfrost, Ödem, erhöhte Leberenzyme, erniedrigte Immunglobuline, infusionsbedingte Reaktionen. *Häufig:* Sepsis, Pneumonie, Leukozytose, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Tumorlyse-Syndrom, Verwirrtheit, Desorientierung, Enzephalopathie, Aphasie, Parästhesie, Krämpfe, kognitive Störungen, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Somnolenz, Hypästhesie, Hirnnervenstörung, Ataxie, Hypertonie, Hautrötung, Dyspnoe, produktiver Husten, respiratorische Insuffizienz, Giemen, Hyperbilirubinämie, Knochenschmerzen, Brustschmerzen, Schmerzen, Gewichtszunahme, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut. *Gelegentlich:* Lymphadenopathie, hämophagozytische Histiozytose, Zytokin Sturm, Sprachstörungen, Kapillarleck-Syndrom, Belastungs dyspnoe, akute respiratorische Insuffizienz, Pankreatitis. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Oktober 2019. Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München).**