

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

Blinatumomab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

BLINCYTO Pulver (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats): Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Lösung (Stabilisator): Farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung mit einem pH-Wert von 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierender 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.

Für den Behandlungsbeginn bei Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender

Patientengewicht	Zyklus 1			Nachfolgende Zyklen	
	Tage 1–7	Tage 8–28	Tage 29–42	Tage 1–28	Tage 29–42
45 kg oder mehr (Festdosis)	9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungsfreies Intervall	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)	5 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 9 µg/Tag nicht überschreiten)	15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)		15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)	

oder refraktärer B-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Für die Behandlung bei Philadelphia-Chromosom-negativer, MRD-positiver B-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage nachfolgender Zyklen empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des Zentralnervensystems (ZNS, siehe Abschnitt 4.4) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens 2 Tage empfohlen, und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen beobachtet wurden.

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.

Die BLINCYTO-Infusionsbeutel sollten für eine Infusion über 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 96 Stunden vorbereitet werden. Siehe „Art der Anwendung“.

Dosierung

Philadelphia-Chromosom-negative, rezidivierende oder refraktäre B-Vorläufer-ALL

Patienten können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Die empfohlene tägliche Dosis hängt vom Patientengewicht ab. Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten

eine Festdosis und für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet.

Siehe obenstehende Tabelle

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

Bei erwachsenen Patienten sollte Dexamethason 20 mg intravenös 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.

Bei pädiatrischen Patienten sollte Dexamethason 10 mg/m² (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös 6 bis 12 Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollte Dexamethason 5 mg/m² oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.

Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.

Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumormast

Patienten mit ≥ 50 % leukämischer Blasten im Knochenmark oder > 15.000/Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).

MRD-positiver B-Vorläufer-ALL

Wenn die Anwendung von BLINCYTO zur Behandlung einer Philadelphia-Chromosom-negativen, MRD-positiven B-Vorläufer-ALL in Erwägung gezogen wird, muss eine quantifizierbare MRD mithilfe eines validierten Tests mit einer Mindestsensitivität von 10⁻⁴ bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Testung der MRD ist, unabhängig von der gewählten Methode, durch ein qualifiziertes, in der Methode erfahrenes Labor und gemäß fest etablierten technischen Leitlinien durchzuführen.

Patienten können 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von BLINCYTO umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage). Die Mehrheit der Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, erreicht ein Ansprechen nach einem Zyklus (siehe Abschnitt 5.1). Daher sind der mögliche Nutzen und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit einer Fortsetzung der Therapie bei Patienten, die nach 1 Behandlungszyklus keine hämatologische und/oder klinische Besserung aufweisen, vom behandelnden Arzt zu beurteilen.

Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg):

Behandlungszyklus/ Behandlungszyklen	
Induktionszyklus 1	
Tage 1–28	Tage 29–42
28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Konsolidierungszyklen 2–4	
Tage 1–28	Tage 29–42
28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

100 mg Prednison intravenös oder eine entsprechende Arzneimitteldosis (z. B. 16 mg Dexamethason) sollten 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.

Es wird eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.

Dosisanpassungen

Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL und Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL, die BLINCYTO erhalten, ist ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung nach Bedarf bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einem unerwünschten Ereignis nicht

länger als 7 Tage andauert, ist dieser Zyklus bis zum Erreichen von insgesamt 28 Infusionstagen, einschließlich der Tage vor und nach der Unterbrechung dieses Zyklus, fortzusetzen. Wenn eine Unterbrechung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses länger als 7 Tage andauert, ist mit einem neuen Zyklus zu beginnen. Falls die Toxizität länger als 14 Tage bis zum Abklingen andauert, ist die BLINCYTO-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der untenstehenden Tabelle anderweitig beschrieben.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Auswirkung der Leber-

Toxizität	Grad*	Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg
Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom	Grad 3	BLINCYTO bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 5 µg/m ² /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
	Grad 3	BLINCYTO für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorgehen. Dann Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Wenn die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO dauerhaft absetzen.	BLINCYTO für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 5 µg/m ² /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m ² /Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Erhöhte Leberenzyme	Grad 3	Falls klinisch relevant, BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	Falls klinisch relevant, BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 5 µg/m ² /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 5 µg/m ² /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.

* Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Grad 3 ist schwer, und Grad 4 ist lebensbedrohlich.

funktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition nicht zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO bei Kindern im Alter von < 1 Jahr wurden bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von < 7 Monaten vor. Derzeit verfügbare Daten bei Kindern sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Wichtiger Hinweis: Den BLINCYTO-Infusionsschlauch oder intravenösen Katheter nicht durchspülen, insbesondere beim Wechseln des Infusionsbeutels. Durchspülen beim Wechsel des Infusionsbeutels oder beim Beenden der Infusion kann zu einer Überdosierung und entsprechenden nachfolgenden Komplikationen führen. Wenn BLINCYTO über einen mehr-lumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte es über einen dafür bestimmten Infusionsschlauch infundiert werden.

Hinweise zu Handhabung und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die BLINCYTO-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Die BLINCYTO-Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionsschlauches erfolgen, der einen sterilen, nicht-pyrogenen In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält.

Das Ausgangsvolumen (270 ml) ist größer als das beim Patienten angewendete Volumen (240 ml), um das Füllen des Infusionsschlauchs zu berücksichtigen und sicherzustellen, dass der Patient die vollständige BLINCYTO-Dosis erhält.

Die BLINCYTO-Lösung entsprechend den Anweisungen auf dem Apotheken-Etikett auf dem vorbereiteten Beutel mit einer der folgenden konstanten Infusionsraten infundieren:

- Infusionsrate von 10 ml/h über eine Dauer von 24 Stunden
- Infusionsrate von 5 ml/h über eine Dauer von 48 Stunden
- Infusionsrate von 3,3 ml/h über eine Dauer von 72 Stunden
- Infusionsrate von 2,5 ml/h über eine Dauer von 96 Stunden

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des anzuwendenden BLINCYTO ändert sich nicht.

Wechsel von Infusionsbeuteln

Der Infusionsbeutel muss aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden durch

medizinisches Fachpersonal gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet. Neurologische Ereignisse vom Grad 3 (CTCAE Version 4.0) oder höher (schwer oder lebensbedrohlich) nach Beginn der Blinatumomab-Behandlung schlossen Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung sowie Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen ein. Bei den Patienten, bei denen ein neurologisches Ereignis auftrat, lag die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung; der Großteil der Ereignisse klang nach Unterbrechung der Behandlung ab und führte selten zum Abbruch der Behandlung mit BLINCYTO.

Ältere Patienten sind möglicherweise anfälliger für schwerwiegende neurologische Ereignisse wie kognitive Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit.

Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte an neurologischen Anzeichen und Symptomen (wie Schwindel, Hypästhesie, Hyporeflexie, Tremor, Dysästhesie, Parästhesie, Gedächtnisstörungen) zeigten eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen (wie Tremor, Schwindel, Verwirrtheit, Enzephalopathie und Ataxie). Bei diesen Patienten lag die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten neurologischen Ereignisses innerhalb des ersten Behandlungszyklus.

Es gibt begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS; z. B. Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Morbus Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom, Psychose), da diese aus den klinischen Studien ausgeschlossen waren. Möglicherweise besteht für diese Population ein höheres Risiko für neurologische Ereignisse. Der mögliche Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen das Risiko von neurologischen Ereignissen abgewogen und die Anwendung von BLINCYTO bei diesen Patienten mit erhöhter Vorsicht durchgeführt werden.

Es gibt begrenzte Erfahrungen mit Blinatumomab bei Patienten mit nachgewiesener aktiver ALL im ZNS oder im Liquor (*cerebrospinal fluid*, CSF). Allerdings wurden Patienten nach Beseitigung von Blasten im Liquor mit einer gegen das ZNS gerichteten Therapie (wie z. B. einer intrathekalen Chemotherapie) in klinischen Studien mit Blinatumomab behandelt. Aus diesem Grund kann mit einer BLINCYTO-Behandlung be-

gonnen werden, sobald der Liquor blastenfrei ist.

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z. B. Schreibtest). Das Management dieser Anzeichen und Symptome bis zu ihrem Verschwinden kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Im Falle eines Krampfanfalls wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z. B. Levitiracetam, empfohlen.

Infektionen

Bei Patienten, die Blinatumomab erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis, Pneumonie, Bakteriämie, opportunistischer Infektionen und Infektionen an der Katheter-Eintrittsstelle, beobachtet, von denen einige lebensbedrohlich oder tödlich waren. Erwachsene Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 2 zu Beginn der Therapie zeigten eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von < 2. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten mit einer aktiven unkontrollierten Infektion vor.

Patienten, die BLINCYTO erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden. Das Management von Infektionen kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Zytokinfreisetzungssyndrom und Infusionsreaktionen

Bei Patienten, die BLINCYTO erhielten, wurde über ein Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) berichtet, das lebensbedrohlich oder tödlich (Grad ≥ 4) sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die Anzeichen und Symptome von CRS sein könnten, schlossen Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie, erhöhtes Gesamtbilirubin und Übelkeit ein. Diese Ereignisse führten selten zum Absetzen von BLINCYTO. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines CRS betrug 2 Tage. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden.

Disseminierte intravaskuläre Koagulation (disseminated intravascular coagulation, DIC) und Kapillarleck-Syndrom (capillary leak syndrome, CLS, z. B. Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration) waren häufig mit CRS assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Kapillarleck-Syndrom müssen unverzüglich behandelt werden.

Über hämophagozytische Histiozytose/Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) wurde selten bei CRS berichtet.

Infusionsreaktionen können möglicherweise klinisch nicht von der Manifestation eines CRS unterschieden werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusionsreaktionen traten generell schnell innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Allerdings berichteten einige Patienten über ein verzögertes Einsetzen von Infusionsreaktionen oder in späteren Zyklen einsetzendes Auftreten. Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Anwendung von Antipyretika (z.B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen. Es ist wichtig, die Behandlung mit BLINCYTO entsprechend der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Anfangsdosis zu beginnen (Zyklus 1, Tage 1–7), um das Risiko für ein CRS zu minimieren.

Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom (TLS), das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann (Grad ≥ 4), wurde bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten.

Es sollten geeignete prophylaktische Maßnahmen, einschließlich einer aggressiven Hydratation und einer Therapie zur Reduktion der Harnsäure (wie Allopurinol oder Rasburicase), zur Vermeidung und Behandlung von TLS während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere bei Patienten mit einer ausgeprägteren Leukozytose oder einer hohen Tumormasse, ergriffen werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts, in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden. In klinischen Studien zeigten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Inzidenz an TLS im Vergleich zu Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung oder normaler Nierenfunktion. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und febrile Neutropenie

Neutropenie und febrile Neutropenie, einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten. Laborparameter (einschließlich, aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erhöhte Leberenzyme

Die Behandlung mit BLINCYTO war mit vorübergehenden Erhöhungen der Leberenzyme verbunden. Die Mehrheit der Ereignisse wurde innerhalb der ersten Woche nach Behandlungsbeginn beobachtet und erforderte weder die Unterbrechung noch das Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.8).

Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Pankreatitis

Bei Patienten, die BLINCYTO in klinischen Studien oder nach Markteinführung erhielten, wurde eine lebensbedrohliche oder tödliche Pankreatitis beobachtet. Die Behandlung mit hochdosierten Steroiden kann in manchen Fällen zum Auftreten der Pankreatitis beigetragen haben.

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Die Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten kann eine körperliche Untersuchung, die Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen wie Ultraschall und andere geeignete diagnostische Maßnahmen beinhalten. Das Management einer Pankreatitis kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Veränderungen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) im Sinne einer Leukenzephalopathie wurden bei Patienten beobachtet, die mit BLINCYTO behandelt wurden, insbesondere bei Patienten, die vorher einer kranialen Bestrahlung und einer anti-leukämischen Chemotherapie (einschließlich systemischen Hochdosis-Methotrexats oder intrathekalen Cytarabins) unterzogen wurden. Die klinische Signifikanz dieser Veränderungen in der Bildgebung ist unbekannt.

Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hin überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen, siehe Abschnitt 4.8.

Impfungen

Die Sicherheit von Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der BLINCYTO-Therapie wurde nicht untersucht. Die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird für mindestens zwei Wochen vor dem Beginn der BLINCYTO-Behandlung, während der Behandlung und bis zur Erholung der B-Lymphozyten auf normale Werte nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

Aufgrund der Möglichkeit eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen verschoben werden, bis

der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.6).

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit BLINCYTO eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Medikationsfehler

Medikationsfehler wurden während der BLINCYTO-Behandlung beobachtet. Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung (einschließlich Rekonstitution und Verdünnung) und Anwendung strikt eingehalten werden, um Medikationsfehler (einschließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel liefert weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium innerhalb einer 24-Stunden-Infusion, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ergebnisse aus *in vitro*-Untersuchungen mit humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass Blinatumomab die CYP450-Enzym-Aktivitäten nicht beeinträchtigt hat.

Der Beginn der BLINCYTO-Behandlung führt in den ersten Tagen der Behandlung zur vorübergehenden Ausschüttung von Zytokinen, die möglicherweise die CYP450-Enzyme unterdrücken. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die CYP450- und Transporter-Substrate mit einer eingeschränkten therapeutischen Breite sind, sollten in dieser Zeit bezüglich unerwünschter Wirkungen (z.B. Warfarin) oder Wirkstoffkonzentrationen (z.B. Cyclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte nach Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Blinatumomab durchgeführt. In einer embryo-fetalen toxikologischen Entwicklungsstudie bei Mäusen passierte das murine Surrogatmolekül die Plazenta und induzierte keine embryonale Toxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Der erwartete Abbau von B- und T-Zellen wurde bei trächtigen Mäusen beobachtet, aber es wurden keine hämatologischen Wirkungen bei Föten untersucht.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Blinatumomab bei Schwangeren vor.

Blinatumomab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft kann aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels ein Abbau von B-Lymphozyten beim Neugeborenen erwartet werden. Somit sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Blinatumomab oder Metabolite in die Muttermilch übergehen. Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Daher ist das Stillen während und für mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab als Vorsichtsmaßnahme kontraindiziert.

Fertilität

Es wurden keine Studien bezüglich der Auswirkungen von Blinatumomab auf die Fertilität durchgeführt. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane der Maus in 13-wöchigen Toxizitätstudien mit den murinen Surrogatmolekülen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Blinatumomab hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Verwirrtheit und Desorientierung, Koordinations- und Gleich-

gewichtsstörungen, ein Risiko für Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund des Potentials für neurologische Ereignisse sollten Patienten, die Blinatumomab erhalten, während der Anwendung von Blinatumomab davon absehen, zu fahren und sich an gefährlichen Tätigkeiten oder Aktivitäten, wie beispielsweise dem Fahren oder dem Bedienen von schweren oder potentiell gefährlichen Maschinen, zu beteiligen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass neurologische Ereignisse bei ihnen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unerwünschten Wirkungen, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, wurden in klinischen Studien bei Patienten mit B-Vorläufer-ALL identifiziert (N = 843).

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen, die während der Blinatumomab-Behandlung auftreten können, schließen ein: Infektionen (24,8%), neurologische Ereignisse (13,8%), Neutropenie/febrile Neutropenie (10,1%), Zytokinfreisetzungssyndrom (3,3%) und Tumorlyse-Syndrom (0,7%).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren: Pyrexie (69,2%), infusionsbedingte Reaktionen (43,4%), Infektionen ohne spezifiziertes Pathogen (42,1%), Kopfschmerzen (32,9%), Anämie (22,8%), Thrombozytopenie (20,9%), febrile Neutropenie (20,2%), Ödeme (20,0%), Neutropenie (19,7%), Hautausschlag (16,7%), erhöhte Leberenzyme (16,1%), bakterielle infektiöse Erkrankungen (15,4%), Tremor (15,2%), Husten

(15,1%), Leukopenie (13,4%), Rückenschmerzen (13,3%), Schüttelfrost (13,0%), Hypotonie (12,8%), virale infektiöse Erkrankungen (12,7%), erniedrigte Immunglobuline (12,5%), Zytokinfreisetzungssyndrom (11,6%), Tachykardie (11,3%), Insomnie (10,7%), Pilzinfektionen (10,6%) und Gliederschmerzen (10,2%).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie dargestellt. Die Häufigkeitskategorien wurden anhand der rohen Inzidenzrate bestimmt, die für jede unerwünschte Wirkung in klinischen Studien bei Patienten mit B-Vorläufer-ALL (N = 843) berichtet wurde. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Neurologische Ereignisse

Bei Patienten, die im Rahmen der randomisierten klinischen Phase III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase II-Studie (n = 189) mit BLINCYTO behandelt wurden, erlitten 66,0% der Patienten eine oder mehrere neurologische unerwünschte Wirkungen (einschließlich psychiatrischer Erkrankungen), die primär das Zentralnervensystem betrafen. Neurologische unerwünschte Wirkungen, die schwerwiegend bzw. vom Grad ≥ 3 waren, wurden bei 11,6% bzw. 12,1% der Patienten beobachtet, wobei die häufigsten schwerwie-

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterielle Infektionen ^{a, b} Pilzinfektionen ^{a, b} Virale Infektionen ^{a, b} Infektionen – Pathogen nicht spezifiziert ^{a, b}	Sepsis Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie Anämie ¹ Neutropenie ² Thrombozytopenie ³ Leukopenie ⁴	Leukozytose ⁵ Lymphopenie ⁶	Lymphadenopathie Hämophagozytische Histiozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokinfreisetzungssyndrom ^a	Überempfindlichkeit	Zytokinsturm
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Tumorlyse-Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen ^a	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit Desorientierung	
Erkrankungen des Nervensystems ^a	Kopfschmerzen Tremor	Enzephalopathie Aphasie Parästhesie Krämpfe Kognitive Störungen Gedächtnisstörungen Schwindel Somnolenz Hypästhesie Hirnnervenstörung ^b Ataxie	Sprachstörungen
Herzkrankungen	Tachykardie ⁷		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie ⁸	Hypertonie ⁹ Hautrötung	Kapillarleck-Syndrom

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe Produktiver Husten Respiratorische Insuffizienz Giemen	Belastungsdyspnoe Akute respiratorische Insuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhoe Erbrechen Obstipation Abdominalschmerz		Pankreatitis ^a
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie ^{a, 10}	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag ¹¹		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Gliederschmerzen	Knochenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie ¹² Schüttelfrost Ödem ¹³	Brustschmerzen ¹⁴ Schmerzen	
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme ^{a, 15} Erniedrigte Immunglobuline ¹⁶	Gewichtszunahme Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen ¹⁷		

^a Zusätzliche Informationen stehen unter „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“ zur Verfügung.

^b MedDRA-Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (MedDRA Version 18.1)

Ereignisse, die in die gleiche medizinische Kategorie fallen, wurden zusammengefasst und als einzelne Nebenwirkung in obenstehender Tabelle aufgeführt. Die Ereignisse, die zur entsprechenden Nebenwirkung beitragen, sind nachfolgend angegeben:

- 1 Anämie beinhaltet Anämie und erniedrigtes Hämoglobin.
- 2 Neutropenie beinhaltet Neutropenie und erniedrigte Anzahl von Neutrophilen.
- 3 Thrombozytopenie beinhaltet erniedrigte Anzahl an Thrombozyten und Thrombozytopenie.
- 4 Leukopenie beinhaltet Leukopenie und erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen.
- 5 Leukozytose beinhaltet Leukozytose und erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen.
- 6 Lymphopenie beinhaltet erniedrigte Anzahl von Lymphozyten und Lymphopenie.
- 7 Tachykardie beinhaltet Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und Tachykardie.
- 8 Hypotonie beinhaltet erniedrigten Blutdruck und Hypotonie.
- 9 Hypertonie beinhaltet erhöhten Blutdruck und Hypertonie.
- 10 Hyperbilirubinämie beinhaltet erhöhtes Bilirubin im Blut und Hyperbilirubinämie.
- 11 Hautausschlag beinhaltet Erythem, Hautausschlag, erythematösen Hautausschlag, generalisierten Hautausschlag, makulösen Hautausschlag, makulo-papulösen Hautausschlag und juckenden Hautausschlag.
- 12 Pyrexie beinhaltet erhöhte Körpertemperatur und Pyrexie.
- 13 Ödeme beinhalten Gesichtsoedeme, generalisierte Ödeme, Ödeme und periphere Ödeme.
- 14 Brustschmerzen beinhalten Beschwerden in der Brust, Brustschmerzen, muskulo-skelettale Brustschmerzen und nicht-kardiale Brustschmerzen.
- 15 Erhöhte Leberenzyme beinhalten erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.
- 16 Erniedrigte Immunglobuline beinhalten erniedrigtes Immunglobulin G im Blut, erniedrigte Globuline, Hypogammaglobulinämie, Hypoglobulinämie und erniedrigte Immunglobuline.
- 17 Infusionsbedingte Reaktionen ist ein Überbegriff, der den Begriff infusionsbedingte Reaktionen und die folgenden Ereignisse beinhaltet, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Infusion auftraten und ≤ 2 Tage anhielten: Pyrexie, Zytokinfreisetzungssyndrom, Hypotonie, Myalgie, akute Nierenschädigung, Hypertonie, Hautausschlag, Tachypnoe, Gesichtsschwellung, Gesichtsoedem und erythematöser Hautausschlag.

genden Nebenwirkungen Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit waren. Die Mehrheit der neurologischen Ereignisse (80,5%) war klinisch reversibel und nach Unterbrechung der BLINCYTO-Behandlung abgeklungen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses lag innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung. Ein Fall einer Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang wurde in einer früheren klinischen einarmigen Phase II-Studie berichtet.

Neurologische Ereignisse wurden bei 71,5% der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL (N = 137) berichtet; 22,6% davon wurden als schwerwiegend eingestuft. Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 16,1% bzw. 2,2% der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL berichtet.

Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management von neurologischen Ereignissen.

Infektionen

Lebensbedrohliche oder tödliche (Grad ≥ 4) virale und bakterielle Infektionen sowie Pilzinfektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit BLINCYTO behandelt wurden. Zusätzlich wurden Reaktivierungen von viralen Infektionen (z. B. Polyoma [BK]) in der klinischen Phase II-Studie bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL beobachtet. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL mit einem ECOG-Performance-Status von 2 zu Therapiebeginn trat im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von < 2 eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen auf. Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management von Infektionen.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die im Rahmen der randomisierten klinischen Phase III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase II-Studie (n = 189) mit BLINCYTO behandelt wurden, wurde bei 2,4% der Patienten über schwerwiegende CRS-Reaktionen mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 2 Tagen berichtet.

Über ein Zytokinfreisetzungssyndrom wurde bei 2,9% der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL berichtet (N = 137). Ereignisse vom Grad 3 und schwerwiegende Ereignisse wurden bei jeweils 1,5% der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL berichtet; es wurden keine Ereignisse vom Grad ≥ 4 berichtet.

Über ein Kapillarleck-Syndrom wurde bei einem Patienten in der klinischen Phase II-Studie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sowie bei einem Patienten in der klinischen Phase II-Studie bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL berichtet.

Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management von CRS.

Erhöhte Leberenzyme

Bei Patienten, die im Rahmen der randomisierten klinischen Phase III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase II-Studie (n = 189) mit BLINCYTO behandelt wurden, wurde bei 22,4 % der Patienten über erhöhte Leberenzyme und damit in Verbindung stehende Anzeichen/Symptome berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bzw. unerwünschte Wirkungen vom Grad ≥ 3 (wie erhöhte ALT, erhöhte AST und erhöhtes Bilirubin im Blut) wurden bei 1,5 % bzw. 13,6 % der Patienten beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 4 Tage ab Beginn der BLINCYTO-Therapie.

Erhöhte Leberenzyme wurden bei 12,4 % der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL berichtet (N = 137). Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 8,0 % bzw. 4,4 % der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL berichtet.

Die Dauer von hepatischen unerwünschten Wirkungen war im Allgemeinen kurz und ging mit schneller Rückbildung einher, häufig unter fortlaufender, ununterbrochener BLINCYTO-Therapie.

Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management von erhöhten Leberenzymen.

Pankreatitis

Bei Patienten, die BLINCYTO in klinischen Studien oder nach Markteinführung erhielten, wurde eine lebensbedrohliche oder tödliche Pankreatitis beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten betrug 7,5 Tage. Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management einer Pankreatitis.

Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Es wurde über Leukenzephalopathie berichtet. Bei Patienten mit MRT/CT-Befunden des Gehirns, die einer Leukenzephalopathie entsprachen, traten gleichzeitig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Verwirrtheit, Tremor, kognitiver Störungen, Enzephalopathie und Krämpfe, auf. Obgleich die Möglichkeit der Entstehung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) besteht, wurde kein bestätigter Fall einer PML in den klinischen Studien berichtet.

Kinder und Jugendliche

BLINCYTO wurde bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL in einer Dosisesskalations-/Dosisfindungsstudie der Phase I/II untersucht, in der 70 Kinder und Jugendliche im Alter von 7 Monaten bis 17 Jahren mit dem empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden.

Die häufigsten dokumentierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Pyrexie (11,4 %), febrile Neutropenie (11,4 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (5,7 %), Sepsis (4,3 %), Katheter-bedingte Infektion (4,3 %), Überdosierung (4,3 %), Krampfanfall (2,9 %), respiratorische Insuffizienz (2,9 %), Hypoxie (2,9 %), Pneumonie (2,9 %) und Multiorganversagen (2,9 %).

Die unerwünschten Wirkungen bei BLINCYTO-behandelten pädiatrischen Patienten waren in ihrer Art ähnlich zu denen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Unerwünschte Wirkungen, die in der pädiatrischen Population häufiger als in der erwachsenen Population beobachtet wurden (≥ 10 % Unterschied), waren Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Pyrexie, infusionsbedingte Reaktionen, Gewichtszunahme und Hypertonie.

Die Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse waren in verschiedenen pädiatrischen Untergruppen (Geschlecht, Alter, geographische Region) ähnlich.

Bei einer Dosierung, die höher war als die empfohlene Dosierung, trat ein Fall einer tödlichen Herzinsuffizienz bei einem lebensbedrohlichen Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Tumorlyse-Syndrom auf, siehe Abschnitt 4.4.

Andere besondere Populationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor. Im Allgemeinen war die Sicherheit der Behandlung mit BLINCYTO zwischen älteren Patienten (Alter ≥ 65 Jahre) und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, vergleichbar. Jedoch können ältere Patienten anfälliger für schwerwiegende neurologische Ereignisse wie kognitive Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit sein.

Bei älteren Patienten mit MRD-positiver ALL, die mit BLINCYTO behandelt werden, besteht möglicherweise ein höheres Risiko einer Hypogammaglobulinämie im Vergleich zu jüngeren Patienten. Es wird empfohlen, die Immunglobulin-Spiegel bei älteren Patienten während der Behandlung mit BLINCYTO zu überwachen.

Die Sicherheit von BLINCYTO wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Immunogenität

In klinischen Studien bei erwachsenen ALL-Patienten, die mit BLINCYTO behandelt wurden, wurden weniger als 3 % positiv auf Anti-Blinatumomab-Antikörper getestet. Sechs dieser Patienten hatten Anti-Blinatumomab-Antikörper mit neutralisierender Aktivität *in vitro*. In klinischen Studien mit Blinatumomab-behandelten pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL wurden keine Antikörper gegen Blinatumomab nachgewiesen.

Kontaktieren Sie den Zulassungsinhaber zur Erörterung einer Antikörperbestimmung, wenn die Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab mit einer klinisch signifikanten Wirkung vermutet wird (Kontaktinformationen siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Überdosierungen, einschließlich eines Patienten, der das 133-Fache der empfohlenen therapeutischen Dosis von BLINCYTO innerhalb eines kurzen Zeitraumes erhalten hat, beobachtet. Überdosierungen führten zu unerwünschten Wirkungen, die konsistent mit den Wirkungen waren, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis beobachtet wurden. Diese schlossen Fieber, Tremor und Kopfschmerzen ein. Im Falle einer Überdosierung sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, und die Patienten sollten überwacht werden. Die Re-Initiierung von BLINCYTO mit der richtigen therapeutischen Dosis sollte erwogen werden, wenn alle Toxizitäten abgeklungen sind, jedoch nicht früher als 12 Stunden nach der Unterbrechung der Infusion (siehe Abschnitt 4.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XC19.

Wirkmechanismus

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19 bindet, welches auf der Oberfläche von der B-Linie entstammenden Zellen exprimiert wird, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Es aktiviert endogene T-Zellen durch Verbindung von CD3 im T-Zell-Rezeptor-(TCR-)Komplex mit CD19 auf gutartigen und malignen B-Zellen. Die Antitumor-Aktivität der Blinatumomab-Immuntherapie ist nicht von T-Zellen mit einem spezifischen TCR oder von Peptidantigenen abhängig, die von Tumorzellen präsentiert werden. Sie ist aber polyklonaler Natur und unabhängig von Molekülen der humanen Leukozytenantigene (HLA) auf den Zielzellen. Blinatumomab vermittelt die Entstehung einer zytolytischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, sodass es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die sowohl proliferierende als auch ruhende Zielzellen zerstören. Blinatumomab wird mit der vorübergehenden Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, der Produktion von zytolytischen Proteinen, der Freisetzung von inflammatorischen

torischen Zytokinen und der Proliferation von T-Zellen in Verbindung gebracht und resultiert in der Elimination von CD19+-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurden übereinstimmende immunpharmakodynamische Reaktionen bei untersuchten Patienten beobachtet. Während der intravenösen Dauerinfusion über 4 Wochen war das pharmakodynamische Ansprechen charakterisiert durch eine Aktivierung und eine initiale Umverteilung der T-Zellen, einen schnellen Abbau der peripheren B-Zellen und eine vorübergehende Zytokinerrhöhung.

Die Umverteilung der peripheren T-Zellen (d. h. Adhäsion der T-Zellen an das Endothel der Blutgefäße und/oder Übertritt in das Gewebe) trat nach Beginn der Blinatumomab-Infusion oder nach Dosiseskulation auf. Die T-Zell-Zahl nahm bei der Mehrheit der Patienten zunächst innerhalb von 1 bis 2 Tagen ab und kehrte dann innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf die Ausgangswerte zurück. Ein Anstieg der T-Zell-Zahl über den Ausgangswert (T-Zell-Expansion) hinaus wurde bei wenigen Patienten beobachtet.

Die periphere B-Zell-Zahl nahm bei der Mehrheit der Patienten während der Behandlung mit Dosierungen von $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ oder $\geq 9 \mu\text{g}/\text{Tag}$ schnell auf einen nicht nachweisbaren Wert ab. Es wurde keine Erholung der peripheren B-Zell-Zahl innerhalb des 2-wöchigen behandlungsfreien Zeitraums zwischen den Behandlungszyklen beobachtet. Eine unvollständige Abnahme von B-Zellen trat bei Dosierungen von $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ und $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ und bei einigen Patienten auf, die bei höheren Dosierungen kein Ansprechen zeigten.

Periphere Lymphozyten wurden bei pädiatrischen Patienten nicht bestimmt.

Zytokine, einschließlich IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α und IFN- γ , wurden gemessen, wobei IL-6, IL-10 und IFN- γ am stärksten erhöht waren. Eine vorübergehende Erhöhung von Zytokinen wurde in den ersten beiden Tagen nach Beginn der Blinatumomab-Infusion beobachtet. Die erhöhten Zytokinwerte kehrten innerhalb von 24 bis 48 Stunden während der Infusion auf die Ausgangswerte zurück. In nachfolgenden Behandlungszyklen trat eine Zytokinerrhöhung bei weniger Patienten und mit verminderter Intensität auf im Vergleich zu den anfänglichen 48 Stunden des ersten Behandlungszyklus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Philadelphia-Chromosom-negative, rezidivierte oder refraktäre B-Vorläufer-ALL

Insgesamt 456 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL wurden innerhalb der unten beschriebenen klinischen Phase II- und Phase III-Studien gegenüber BLINCYTO exponiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO im Vergleich zu einer Chemotherapie nach derzeitigem Therapiestandard (*Standard of care*; SOC) wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase III-Studie untersucht. Geeignete Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit einem ECOG-Status ≤ 2 und rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL (mit $> 5\%$ Blasten im Knochenmark und entweder einem Rezidiv zu jeglichem Zeitpunkt nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT), einem unbehandelten ersten Rezidiv mit erster Remissionsdauer < 12 Monate oder refraktär gegenüber der letzten Therapie).

Die Patienten wurden 2:1 randomisiert, mit BLINCYTO oder eines von 4 vordefinierten, vom Prüfer festgelegten SOC-Chemother-

apieregimen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Alter (Alter < 35 Jahre versus ≥ 35 Jahre), vorhergehender Salvage-Therapie (ja versus nein) und vorheriger allogener HSZT (ja versus nein), jeweils zum Zeitpunkt des Einverständnisses erhoben, stratifiziert. Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Armen ausgewogen (siehe Tabelle 1).

BLINCYTO wurde als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Im ersten Zyklus betrug die Anfangsdosis $9 \mu\text{g}/\text{Tag}$ in Woche 1, anschließend $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ in den verbleibenden 3 Wochen. Die Zieldosis von $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ wurde im 2. Zyklus und den folgenden Zyklen ab dem 1. Tag jedes Zyklus angewendet. Dosisanpassungen waren im Falle von unerwünschten Ereignissen möglich. Bei den 267 Patienten, die BLINCYTO erhielten, lag die mittlere Anzahl der abgeschlossenen Behandlungszyklen bei 2,0; bei den 109 Patienten, die SOC-Chemotherapie erhielten, lag die mittlere Anzahl der Behandlungszyklen bei 1,3.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival; OS). Das mediane OS lag bei 4,0 Monaten (95% KI: 2,9; 5,3) im SOC-Chemotherapie-Arm verglichen mit 7,7 Monaten (95% KI: 5,6; 9,6) im BLINCYTO-Arm. Die Hazard Ratio (95% KI) betrug 0,71 (0,55; 0,93) bezogen auf die Behandlungsarme zugunsten von BLINCYTO und zeigte eine 29%ige Verringerung des Risikos zu versterben im BLINCYTO-Arm (p-Wert = 0,012 (stratifizierter Log-Rank-Test)) an, siehe Abbildung 1 auf Seite 9. Es wurden übereinstimmende Resultate hinsichtlich OS in den nach Stratifizierungsfaktoren gebildeten Subgruppen gezeigt.

Zum Zeitpunkt der HSZT wurden nach Zensurierung übereinstimmende Ergebnisse beobachtet: Das mediane OS, zensiert zum Zeitpunkt der HSZT, lag bei 6,9 Monaten (95% KI: 5,3; 8,8) in der BLINCYTO-Gruppe und bei 3,9 Monaten (95% KI: 2,8; 4,9) in der SOC-Gruppe (HR, 0,66; 95% KI: 0,50; 0,88; p-Wert = 0,004). Die Mortalitätsrate nach einer alloHSZT aller Patienten, die ansprachen und die keine anti-leukämische Therapie erhielten, lag bei 10/38 (26,3%; 95% KI: 13,4; 43,1) in der BLINCYTO-Gruppe und bei 3/12 (25%; 95% KI: 5,5; 57,2) in der SOC-Gruppe. Eine solche Mortalitätsrate am Tag 100 nach einer alloHSZT lag bei 4/38 (12,4%; 95% KI: 4,8%; 29,9%) in der BLINCYTO-Gruppe und bei 0/12 (0%; 95% KI: nicht bestimmbar) in der SOC-Gruppe. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus anderen Hauptendpunkten in der Studie sind in Tabelle 2 auf Seite 9 zusammengefasst.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser offenen Studie wurde die von Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life; HRQoL) unter Verwendung des Fragebogens der Europäischen Gesellschaft für Forschung und Behandlung von Krebs (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), Core 30 (EORTC QLQ-C30), ermittelt. In einer post-hoc-Sensitivitätsanalyse hat BLINCYTO, verglichen mit SOC, hinsichtlich des allgemeinen Gesundheits-

Tabelle 1: Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn in der Phase III-Studie

Charakteristika	BLINCYTO (n = 271)	SOC- Chemotherapie (n = 134)
Alter		
Median, Jahre (min., max.)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Mittel, Jahre (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 Jahre, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Vorherige Salvage-Therapie	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Vorherige alloHSZT	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG-Status – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktärität – n (%)		
Primär refraktär	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktär gegenüber Salvage-Therapie	87 (32,1)	34 (25,4)
Maximum der zentralen/lokalen Blasten im Knochenmark – n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
SOC = *standard of care* (Therapiestandard)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

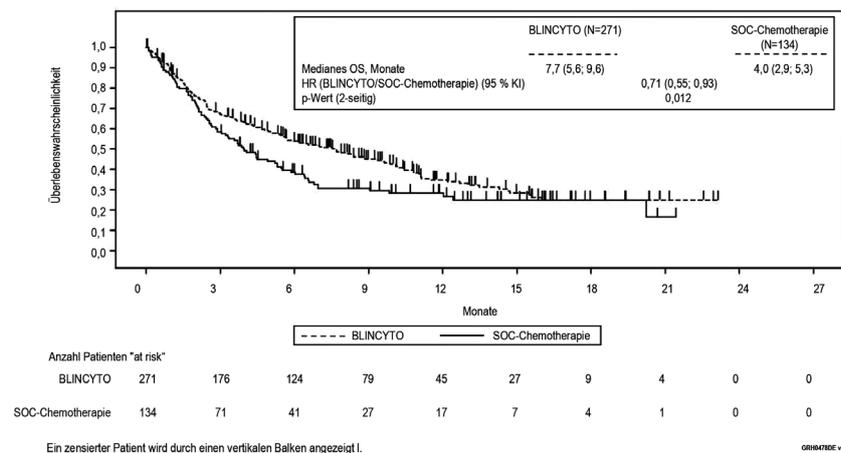


Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL

	BLINCYTO (n = 271)	SOC-Chemotherapie (n = 134)
Komplette Remission (complete remission; CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95 % KI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Behandlungsunterschied [95 % KI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-Wert	< 0,001	
CR, n (%) [95 % KI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Behandlungsunterschied [95 % KI]	17,9 (9,6–26,2)	
p-Wert	< 0,001	
Ereignisfreies Überleben^d (event free survival; EFS)		
6-Monats-Schätzung % [95 % KI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-Monats-Schätzung % [95 % KI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95 % KI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Dauer des hämatologischen Ansprechens – Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh*/CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MRD^e-Ansprechen für CR/CRh*/CRi		
MRD – auswertbare Patienten (%) [95 % KI] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Dauer des MRD-Ansprechens – Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI]	4,5 Monate (3,6; 9,0)	3,8 Monate (1,9; 19,0)
AlloHSZT nach Studienbeginn – n (%)		
Alle Patienten	65 (24)	32 (23,9)
Mit hämatologischem Ansprechen (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Zeit bis zur alloHSZT (alle transplantierten Patienten) Mediane Zeit bis zum Ereignis (Interquartilabstand)		
	3,7 Monate (3,0; 5,3) (n = 65)	3,1 Monate (2,6; 4,3) (n = 32)
Zeit bis zur alloHSZT (alle Patienten mit CR/CRh*/CRi) Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI] (KM-Schätzer)		
	11,3 Monate (5,2; nicht bestimmbar) (n = 119)	3,6 Monate (2,3; 7,2) (n = 33)
100-Tages-Mortalität nach alloHSZT		
n/N (%); [95 % KI]	4/38; 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12; 0,0 % (0,0; nicht bestimmbar)

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 10

zustandes [BLINCYTO versus SOC, median: 8,1 Monate versus 1,0 Monate; HR = 0,60 (95 % KI = 0,42; 0,85)], der Funktionsfähigkeit, der Symptome und von individuellen Gesichtspunkten konsistent die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des HRQoL (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte seit Studienbeginn) verzögert. Da die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf einer post-hoc-Sensitivitätsanalyse basieren, sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

BLINCYTO wurde auch in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie der Phase II mit 189 Patienten untersucht. Einschließbare Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL (rezidiert mit einer ersten Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten in der ersten Salvage-Therapie oder rezidiert oder refraktär nach der ersten Salvage-Therapie oder rezidiert innerhalb von 12 Monaten nach einer allogenen HSZT und wiesen ≥ 10 % Blasten im Knochenmark auf).

Vorbehandlung, BLINCYTO-Dosis pro Behandlungszyklus und Art der Anwendung entsprachen denen in der Phase III-Studie. Die Patienten wurden mit einer vorgeschriebenen Liquor-Prophylaxe vorbehandelt, bei der es sich um ein intrathekales Regimen innerhalb einer Woche vor Beginn der BLINCYTO-Behandlung entsprechend den institutionellen oder nationalen Richtlinien handelte. BLINCYTO wurde als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Im ersten Zyklus betrug die Anfangsdosis 9 µg/Tag in Woche 1, anschließend 28 µg/Tag in den verbleibenden 3 Wochen. Die Zieldosis von 28 µg/Tag wurde im 2. Zyklus und den folgenden Zyklen ab dem 1. Tag jedes Zyklus angewendet. Dosisanpassungen waren im Falle von unerwünschten Ereignissen möglich. Die behandelte Population schloss 189 Patienten ein, die mindestens 1 Infusion mit BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl an Zyklen pro Patient lag bei 1,6. Patienten, die auf BLINCYTO ansprachen, aber später rezidierten, hatten die Möglichkeit, erneut mit BLINCYTO behandelt zu werden. Das mediane Alter der behandelten Patienten lag bei 39 Jahren (Bereich: 18 bis 79 Jahre, einschließlich 25 Patienten, die ≥ 65 Jahre alt waren), 64 von 189 (33,9 %) hatten sich einer HSZT unterzogen, bevor sie BLINCYTO erhielten, und 32 von 189 (16,9 %) hatten vorher mehr als 2 Salvage-Therapien erhalten.

Der primäre Endpunkt war die Rate kompletter Remission/kompletter Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CR/CRh*) innerhalb von 2 Zyklen einer BLINCYTO-Behandlung. Einundachtzig (81) der 189 Patienten (42,9 %) erreichten eine CR/CRh* innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen, wobei das Ansprechen (64 von 81) größtenteils innerhalb von 1 Behandlungszyklus auftrat. Bei der älteren Population (≥ 65 Jahre alt) erreichten 11 von 25 Patienten (44,0 %) eine CR/CRh* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich der Sicherheit bei Älteren). Vier (4) Patienten erreichten eine CR während der Konsolidierungszyklen, was zu einer kumulativen CR-Rate von

Fortsetzung Tabelle 2

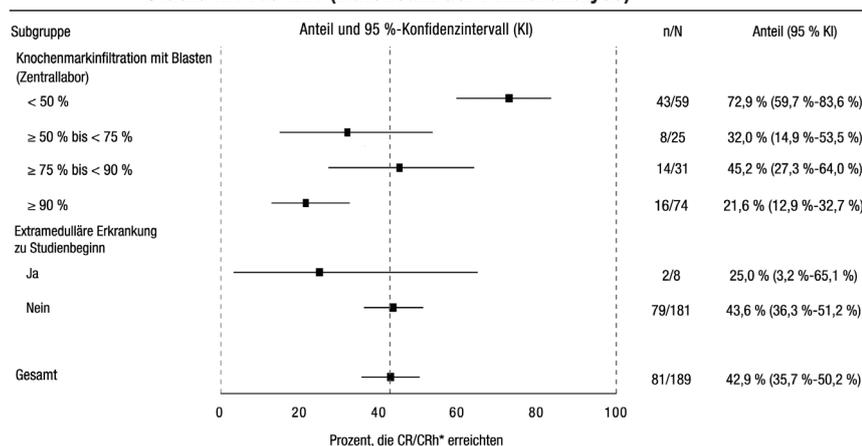
- a. CR war definiert als $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 100.000/\text{Mikroliter}$ und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil count*; ANC] $> 1.000/\text{Mikroliter}$).
- b. CRh* (komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung) war definiert als $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 50.000/\text{Mikroliter}$ und ANC $> 500/\text{Mikroliter}$).
- c. CRi (komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung) war definiert als $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und unvollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 100.000/\text{Mikroliter}$ oder ANC $> 1.000/\text{Mikroliter}$).
- d. EFS-Zeit war berechnet vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datum der Feststellung eines Krankheitsstatus, der auf ein Rezidiv hinweist, nachdem CR/CRh*/CRi oder Tod eingetreten war, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat. Bei Patienten, die innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn keine CR/CRh*/CRi erreicht haben, wird die Behandlung als fehlgeschlagen angesehen, und ihnen wird eine EFS-Dauer von 1 Tag zugeordnet.
- e. Minimale Resterkrankung (minimum residual disease; MRD) – dieses Ansprechen war definiert als MRD durch PCR oder Durchflusszytometrie $< 1 \times 10^{-4}$.
- f. Patienten, die CR/CRh*/CRi erreichten und für die nach Studienbeginn eine auswertbare Beurteilung von MRD vorlag.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten ≥ 18 Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

	n (%) n = 189	95 % KI
Komplette Remission (CR) ¹ /Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark ³	17 (9 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Partielle Remission ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Rezidiv ⁵ -freies Überleben (relapse-free survival, RFS) für CR/CRh*	5,9 Monate	[4,8 bis 8,3 Monate]
Gesamtüberleben	6,1 Monate	[4,2 bis 7,5 Monate]

- 1. CR wurde definiert als $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 100.000/\text{Mikroliter}$ und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil counts*, ANC] $> 1.000/\text{Mikroliter}$).
- 2. CRh* wurde definiert als $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 50.000/\text{Mikroliter}$ und ANC $> 500/\text{Mikroliter}$).
- 3. Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark wurde definiert als $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, unzureichende Erholung der peripheren Blutwerte: Thrombozyten $\leq 50.000/\text{Mikroliter}$ und/oder ANC $\leq 500/\text{Mikroliter}$.
- 4. Partielle Remission wurde definiert als 6 % bis 25 % Blasten im Knochenmark mit einer mindestens 50 %igen Reduktion gegenüber dem Anfangswert.
- 5. Rezidiv wurde definiert als hämatologisches Rezidiv (mehr als 5 % Blasten im Knochenmark nach CR) oder extramedulläres Rezidiv.

Abbildung 2: Forest-Plot der CR/CRh*-Rate während der ersten beiden Zyklen in Studie MT103-211 (Datensatz der Primäranalyse)



n = Anzahl an Patienten, die eine CR oder CRh* innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen in der spezifizierten Subgruppe erreichten.
N = Gesamtanzahl an Patienten in der spezifizierten Subgruppe.

35,4 % (67/189; 95 % KI: 28,6 % – 42,7 %) führte. Zweunddreißig (32) der 189 Patienten (17 %) erhielten in der durch BLINCYTO induzierten CR/CRh* eine allogene HSZT (siehe Tabelle 3).

In einer präspezifizierten, explorativen Analyse erreichten 60 von 73 bezüglich minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) auswertbare Patienten mit CR/CRh* (82,2 %) auch ein MRD-Ansprechen (definiert als MRD mit PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Patienten mit vorheriger allogener HSZT hatten ähnliche Ansprechraten im Vergleich zu jenen ohne vorherige HSZT. Ältere Patienten hatten ähnliche Ansprechraten im Vergleich zu jüngeren Patienten, und es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Remissionsraten basierend auf der Anzahl vorangegangener Salvage-Behandlungen beobachtet.

Bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung ohne Beteiligung des ZNS oder des Hodens (definiert mit mindestens einer Läsion $\geq 1,5$ cm) zum Zeitpunkt des Screenings (N = 8/189) waren die klinischen Ansprechraten (25 % [95 % KI: 3,2–65,1]) niedriger als bei Patienten, die keine Anzeichen für eine extramedulläre Erkrankung hatten (N = 181, 43,6 % [95 % KI: 36,3–51,2]; siehe Abbildung 2).

Patienten mit der höchsten Tumorlast, gemessen am Anteil von Blasten im Knochenmark zu Beginn der Therapie ($\geq 90\%$), hatten immer noch ein klinisch relevantes Ansprechen mit einer CR/CRh*-Rate von 21,6 % (KI: 12,9–32,7; siehe Abbildung 2). Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ($< 50\%$) sprachen mit einer CR/CRh*-Rate von 72,9 % (KI: 59,7–83,6) am besten auf die BLINCYTO-Behandlung an.

Es liegen begrenzte Daten bei Patienten mit spätem Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL vor, das definiert ist als ein Rezidiv, das mehr als 12 Monate nach der ersten Remission oder mehr als 12 Monate nach HSZT in der ersten Remission auftritt. In klinischen Phase II-Studien erreichten 88,9 % (8/9) der Patienten mit spätem Erstrezidiv, wie in den einzelnen Studien definiert, eine CR/CRh* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen, wobei 62,5 % (6/9) ein MRD-Ansprechen erreichten und 37,5 % (3/9) sich einer allogenen HSZT nach BLINCYTO-Behandlung unterzogen. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 17,7 Monate (KI: 3,1 – nicht bestimmbar).

In der randomisierten, offenen, multizentrischen Phase III-Studie erreichten 70 % (7/10) der Patienten mit spätem Erstrezidiv und vorangegangener Transplantation, die mit BLINCYTO behandelt wurden, eine CR/CRh* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen, verglichen mit 20 % (1/5) der mit SOC-Chemotherapie behandelten Patienten. Fünfzig Prozent (5/10) im Vergleich zu 0 % (0/5) erreichten ein MRD-Ansprechen und 20 % (2/10) im Vergleich zu 40 % (2/5) unterzogen sich nach der Behandlung einer allogenen HSZT. Das mediane OS betrug 15,6 Monate (KI: 5,5 – nicht bestimmbar) in der BLINCYTO-Gruppe und 5,3 Monate (KI: 1,1 – nicht bestimmbar) in der SOC-Chemotherapie-Gruppe.

MRD-positive B-Vorläufer-ALL

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie bewertet. Einschließbare Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, hatten sich zuvor keiner HSZT unterzogen, hatten mindestens 3 Standard-ALL-Induktionstherapieblöcke erhalten, befanden sich in kompletter hämatologischer Remission (definiert als $< 5\%$ Blasten im Knochenmark, absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\text{Mikroliter}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\text{Mikroliter}$ und Hämoglobinspiegel $\geq 9 \text{ g/dl}$) und wiesen ein molekulares Therapieversagen oder ein molekulares Rezidiv auf (definiert als MRD $\geq 10^{-3}$), siehe Tabelle 4. Der MRD-Status beim Screening wurde anhand von Knochenmarkspiraten mittels Durchflusszytometrie oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} basierend auf den im Zentrum durchgeführten Untersuchungen ermittelt. Anschließend wurden die MRD-Werte in einem Zentrallabor mittels PCR bestätigt. Die endgültige Interpretation der MRD-Ergebnisse erfolgte gemäß den Leitlinien des EuroMRD Consortium.

BLINCYTO wurde als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Die Patienten erhielten BLINCYTO in allen Behandlungszyklen in einer konstanten Dosis von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (entspricht der empfohlenen Dosierung von $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$). Die Patienten erhielten bis zu 4 Behandlungszyklen. Dosisanpassungen waren im Falle von unerwünschten Ereignissen möglich. Die behandelte Population schloss 116 Patienten ein, die mindestens eine Infusion mit BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl an abgeschlossenen Behandlungszyklen lag bei 1,8 (Bereich: 1 bis 4).

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die innerhalb eines Behandlungszyklus mit BLINCYTO ein vollständiges MRD-Ansprechen erreichten. 88 von 113 (77,9%) auswertbaren Patienten erreichten ein vollständiges MRD-Ansprechen nach einem Behandlungszyklus; siehe Tabelle 5. Zwei Studienteilnehmer erreichten ein vollständiges MRD-Ansprechen mit einem zusätzlichen BLINCYTO-Zyklus. Die MRD-Ansprechraten in den Subgruppen „Alter“ und „MRD-Wert bei Studienbeginn“ stimmten mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein. Das RFS nach 18 Monaten lag bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer B-Vorläufer-ALL, die bei HSZT oder Chemotherapie nach BLINCYTO zensiert wurden, bei 54% (33%; 70%). Das RFS nach 18 Monaten, das nicht bei HSZT oder Chemotherapie nach BLINCYTO zensiert wurde, lag bei 53% (44%; 62%).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden in einer offenen, multizentrischen einarmigen Studie mit 93 pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL (zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv, jegliches Knochenmarkrezidiv nach allogener HSZT oder Refraktärität gegenüber anderen Behandlungen sowie mit $> 25\%$ Blasten im Knochenmark) beurteilt. Die Studie bestand aus zwei Teilen, einem Dosisfindungsteil zur

Tabelle 4: Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn in der MRD-Studie

Charakteristika	BLINCYTO (N = 116)
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	45 (18; 76)
Mittel, Jahre (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 Jahre, n (%)	15 (12,9)
Männlich, n (%)	68 (58,6)
Ethnizität, n (%)	
Asiaten	1 (0,9)
Andere (gemischt)	1 (0,9)
Kaukasier	102 (87,9)
Unbekannt	12 (10,3)
Rezidiv-Vorgeschichte n (%)	
Patienten in 1. CR	75 (64,7)
Patienten in 2. CR	39 (33,6)
Patienten in 3. CR	2 (1,7)
MRD-Wert bei Studienbeginn* n (%)	
$\geq 10^{-1}$ und < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ und $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ und $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze	5 (4,3)
Nicht bekannt	2 (1,7)

* Zentrale Auswertung mit einem Test mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4}

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL

Vollständiges MRD-Ansprechen ^a , n/N (%), [95% KI]	88/113 ^b (77,9) [69,1; 85,1]
≥ 65 Jahre alt	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Patienten in 1. CR	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Patienten in 2. CR	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Patienten in 3. CR	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Dauer des vollständigen MRD-Ansprechens [95% KI]	17,3 Monate [12,6; 23,3]

^a Vollständiges MRD-Ansprechen wurde definiert als das Fehlen einer nachweisbaren MRD, bestätigt in einem Test mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} .

^b In den kompletten Analysedatensatz für den primären Endpunkt waren 113 Patienten (97,4%; 113/116) eingeschlossen.

Bestimmung des geeigneten Dosierungsschemas und einem anschließenden einarmigen Teil zur Untersuchung der Wirksamkeit dieses Dosierungsschemas.

BLINCYTO wurde als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Im Dosisfindungsteil der Studie wurden Dosen bis $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ untersucht. Die empfohlene Dosis für den Pharmakokinetik (PK)-Erweiterungs- und Wirksamkeitsteil der Studie wurde bestimmt als $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ an Tag 1–7 und $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ an Tag 8–28 für Zyklus 1 sowie $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ an Tag 1–28 für die nachfolgenden Zyklen. Im Fall von unerwünschten Ereignissen war eine Dosisanpassung möglich. Patienten, die auf BLINCYTO ansprachen, aber später rezidivierten, hatten die Möglichkeit, erneut mit BLINCYTO behandelt zu werden.

Die behandelte Population (im Dosisfindungsteil, dem PK-Erweiterungs- und Wirksamkeitsteil) umfasste 70 Patienten, die mindestens 1 Infusion der empfohlenen Dosis BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl von Behandlungszyklen betrug 1,5.

Das mediane Alter der behandelten Patienten lag bei 8 Jahren (Bereich: 7 Monate bis 17 Jahre), 40 von 70 (57,1%) hatten vor der Behandlung mit BLINCYTO eine allogene HSZT erhalten, und 39 von 70 (55,7%) hatten eine refraktäre Erkrankung. Die meisten Patienten hatten zu Therapiebeginn eine hohe Tumorlast ($\geq 50\%$ leukämische Blasten im Knochenmark) mit einem Median von 75,5% Blasten im Knochenmark.

Zwanzig (20) der 70 Patienten (28,6%) erreichten eine CR/CRh* innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen, wobei das Ansprechen bei 17 von 20 (85%) innerhalb des ersten Behandlungszyklus auftrat. Bei vier Patienten wurde ein M1 Knochenmark erzielt, aber die Kriterien für eine CR oder CRh* bezüglich der Erholung der peripheren Blutwerte wurden nicht erfüllt. Elf der 20 Patienten (55%), die eine CR/CRh* erreichten, erhielten eine allogene HSZT. Die CR/CRh* lag für Patienten im Alter von unter 2 Jahren bei 40% (4/10), für Patienten zwischen 2 und 6 Jahren bei 30,0% (6/20) und für Patienten zwischen 7 und 17 Jahren bei 25% (10/40). Drei (3) Patienten im

Alter von < 1 Jahr, die refraktär gegenüber vorheriger Behandlung waren und keine vorherige alloHSZT bekommen hatten, erhielten einen BLINCYTO-Zyklus mit einer Dosis von 5–15 µg/m²/Tag. Keiner der 3 Patienten im Alter von < 1 Jahr erreichte eine CR/CRh^{*}, 1 Patient hatte eine progressive Erkrankung (OS 2,3 Monate) und 2 Patienten sprachen nicht an (OS 1,1 Monate bzw. 8,7 Monate). Die bei Säuglingen beobachtete Art der unerwünschten Ereignisse war ähnlich den in der gesamten pädiatrischen Population beobachteten. Siehe Tabelle 6 für Ergebnisse zur Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Blinatumomab erscheint bei erwachsenen Patienten über einen Dosierungsbereich von 5 bis 90 µg/m²/Tag (entspricht ca. 9–162 µg/Tag) linear. Die „Steady-State“-Serumkonzentration (C_{ss}) wurde nach intravenöser Dauerinfusion innerhalb eines Tages erreicht und blieb im Laufe der Zeit stabil. Die Zunahme der mittleren C_{ss}-Werte war ungefähr proportional zur Dosis im untersuchten Bereich. Bei einer klinischen Dosierung von 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag zur Behandlung von rezidivierender/refraktärer ALL lag die mittlere (SD) C_{ss} bei 230 (359) pg/ml bzw. bei 612 (532) pg/ml. Die Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL war vergleichbar mit der von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL.

Verteilung

Das geschätzte mittlere (SD) Verteilungsvolumen, welches auf der terminalen Phase (V_z) beruht, lag bei 4,52 (2,89) l bei intravenöser Dauerinfusion von Blinatumomab.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Blinatumomab wurde nicht charakterisiert. Wie bei anderen Proteintherapeutika wird erwartet, dass Blinatumomab über katabole Mechanismen in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die geschätzte mittlere (SD) systemische Clearance bei Patienten, die Blinatumomab in klinischen Studien erhielten, lag bei intravenöser Dauerinfusion bei 2,92 (2,83) l/h. Die mittlere (SD) Halbwertszeit lag bei 2,11 (1,42) Stunden. Eine vernachlässigbare Menge an Blinatumomab wurde bei den getesteten klinischen Dosen über den Urin ausgeschieden.

Körperoberfläche, Geschlecht und Alter

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss demographischer Merkmale auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab zu untersuchen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Alter (7 Monate bis 80 Jahre) und Geschlecht die Pharmakokinetik von Blinatumomab nicht beeinflussen. Die Körperoberfläche (0,37 bis 2,70 m²) beeinflusst die Pharmakokinetik von Blinatumomab. Der Einfluss kann jedoch bei Erwachsenen vernachlässigt werden, und in der pädiatrischen Population wird eine Körperoberflächenbasierte Dosierung empfohlen.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von < 18 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL

	N = 70
CR ^a /CRh ^{ab} , n (%) [95 % KI]	20 (28,6 %) [18,4 %–40,6 %]
CR, n (%) [95 % KI]	11 (15,7 %) [8,1 %–26,4 %]
CRh [*] , n (%) [95 % KI]	9 (12,9 %) [6,1 %–23,0 %]
Vollständiges MRD-Ansprechen für CR /CRh ^{ac} , n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	11/20 (55,0%) [31,5–76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3]
Medianes rezidivfreies ^e Überleben (RFS) ^e für CR /CRh [*] [95 % KI]	6,8 Monate [2,2 bis 12,0 Monate]
Medianes Gesamtüberleben [95 % KI]	7,5 Monate [4,0 bis 11,8 Monate]
100-Tages-Mortalität nach alloHSZT ^f	
n/N (%), [95 % KI]	1/6 (16,7 %) [2,5 %–72,7 %]

- CR war definiert als M1-Knochenmark (≤ 5 % Blasten im Knochenmark), kein Nachweis von zirkulierenden Blasten oder extramedullärer Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 100.000/Mikroliter und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil count*, ANC] > 1.000/Mikroliter) und kein Rezidiv innerhalb von 28 Tagen.
- CRh^{*} war definiert als M1-Knochenmark (≤ 5 % Blasten im Knochenmark), kein Nachweis von zirkulierenden Blasten oder extramedullärer Erkrankung und teilweise Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 50.000/Mikroliter und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil count*, ANC] > 500/Mikroliter) und kein Rezidiv innerhalb von 28 Tagen.
- Vollständiges MRD-Ansprechen: Kein nachweisbares Signal für leukämische Zellen bei PCR oder bei Durchflusszytometrie.
- n1: Anzahl der Patienten, die ein MRD-Ansprechen und den entsprechenden Remissionsstatus erreichten; n2: Anzahl der Patienten, die den entsprechenden Remissionsstatus erreichten. Ein CR /CRh^{*}-Responder mit fehlenden MRD-Daten wurde als MRD-Nonresponder betrachtet.
- Rezidiv wurde definiert als hämatologisches Rezidiv (mehr als 25 % Blasten im Knochenmark nach CR) oder extramedulläres Rezidiv.
- Nur Patienten mit HSZT in CR/CRh^{*}-Remission (ohne Anwendung anderer antileukämischer Wirkstoffe vor der HSZT) sind eingeschlossen.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Pharmakokinetische Analysen zeigten einen ungefähr 2-fachen Unterschied bei den mittleren Werten für die Blinatumomab-Clearance zwischen Patienten mit mäßiger renaler Dysfunktion und Patienten mit normaler Nierenfunktion. Allerdings wurde eine höhere Variabilität unter den Patienten festgestellt (Variationskoeffizient, V_k [coefficient of variation, CV] % bis zu 95,6 %), und die Clearance-Werte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung lagen im Wesentlichen innerhalb des Bereiches, der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde. Es wird kein klinisch relevanter Einfluss der Nierenfunktion auf das klinische Ergebnis erwartet.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. ALT- und AST-Werte zu Therapiebeginn wurden zur Beurteilung der Wirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Clearance von Blinatumomab verwendet. Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen ALT- oder AST-Werten und der Clearance von Blinatumomab gibt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Blinatumomab erscheint bei pädiatrischen Patienten über einen Dosierungsbereich von 5 bis 30 µg/m²/Tag linear. Bei den empfohlenen Dosierungen

betragen die mittleren Werte (SD) der „Steady-State“-Konzentration (C_{ss}) 162 (179) bzw. 533 (392) pg/ml bei Dosierungen von 5 bzw. 15 µg/m²/Tag. Die geschätzten mittleren Werte (SD) des Verteilungsvolumens (V_z), der Clearance (CL) und der terminalen Halbwertszeit (t_{1/2,z}) betragen 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/h/m² bzw. 2,19 (1,53) Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien, die mit wiederholten Gaben von Blinatumomab und murinen Surrogaten durchgeführt wurden, zeigten die erwarteten pharmakologischen Wirkungen (einschließlich der Freisetzung von Zytokinen, der Abnahme der Leukozytenwerte, des Abbaus von B-Zellen, der Abnahme von T-Zellen, der verminderten Zellularität des Lymphgewebes). Diese Änderungen waren nach Beendigung der Behandlung rückläufig.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Blinatumomab durchgeführt. In einer Toxizitätsstudie zur embryofetalen Entwicklung bei Mäusen passierten die murinen Surrogate die Plazenta in begrenztem Umfang (fetal-maternales Konzentrationsverhältnis im Serum < 1 %) und führten zu keiner embryofetalen Toxizität oder Teratogenität. Der erwartete Abbau von B- und T-Zellen wurde bei trächtigen Mäusen beobachtet, aber es wurden keine hämatologischen Wirkungen bei Föten untersucht. Es wurden keine Studien zur Erfassung behandlungsbedingter Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit murinen Surrogaten wurden keine Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen 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

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

5 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2°C–8°C oder für 4 Stunden bei oder unter 27°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verdünnt werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko für mikrobielle Kontaminationen aus. Falls nicht sofort verdünnt wird, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender.

Verdünnte Lösung (vorbereiteter Infusionsbeutel)

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage bei 2°C–8°C bzw. für 96 Stunden bei oder unter 27°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die vorbereiteten Infusionsbeutel sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet werden, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Verwendung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C–8°C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C–8°C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung mit BLINCYTO enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslö-

sung und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator):

- 38,5 Mikrogramm Blinatumomab-Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Elastomergummi), einem Verschluss (Aluminium) und einem Schnappdeckel und
- 10 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Elastomergummi), einem Verschluss (Aluminium) und einem Schnappdeckel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aseptische Vorbereitung

Eine aseptische Handhabung muss während der Vorbereitung der Infusion gewährleistet sein. Die Vorbereitung von BLINCYTO sollte:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal entsprechend den bewährten Verfahrensweisen unter besonderer Berücksichtigung der aseptischen Vorbereitung von parenteralen Arzneimitteln erfolgen.
- unter einer Laminar-Flow-Werkbank oder einer biologischen Sicherheitswerkbank unter Berücksichtigung der Standardvorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung von intravenösen Wirkstoffen erfolgen.

Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung, die in diesem Abschnitt erläutert werden, strikt befolgt werden, um Medikationsfehler (einschließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren.

Besondere Anweisungen, um die genaue Vorbereitung zu gewährleisten

- Eine Lösung (Stabilisator) wird in der BLINCYTO-Verpackung zur Verfügung gestellt und eingesetzt, um den vorgefüllten Infusionsbeutel zu beschichten, bevor rekonstituiertes BLINCYTO hinzugefügt wird. **Benutzen Sie diese Lö-**

sung (Stabilisator) nicht zur Rekonstitution des BLINCYTO Pulvers zur Herstellung eines Konzentrats.

- Das Gesamtvolumen des rekonstituierten und verdünnten BLINCYTO wird größer sein als das Volumen, das der Patient erhalten wird (240 ml). Dies dient dazu, den Verlust bei der Befüllung der intravenösen Infusionsschläuche auszugleichen und sicherzustellen, dass der Patient die komplette Dosis von BLINCYTO erhält.
- Entfernen Sie die gesamte Luft aus dem Infusionsbeutel, während Sie diesen vorbereiten. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie eine ambulante Infusionspumpe verwenden.
- Verwenden Sie die spezifischen Volumina, die in den untenstehenden Rekonstitutions- und Verdünnungsanweisungen beschrieben sind, um Fehler bei der Kalkulation zu minimieren.

Andere Anweisungen

- BLINCYTO ist mit Infusionsbeuteln/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel.
- Spezifikationen der Pumpe: Die Infusionspumpe zur Anwendung von BLINCYTO-Infusionslösung sollte programmierbar, verriegelbar und mit einem Alarm ausgestattet sein. Es sollen keine Elastomerpumpen verwendet werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung der Infusionslösung

Es gibt für jede Dosis und Infusionsdauer spezifische Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung. Überprüfen Sie die verschriebene Dosis und Infusionsdauer von BLINCYTO und identifizieren Sie den zutreffenden unten aufgeführten Abschnitt zur Vorbereitung der Dosis. Tabelle 7 enthält die Anweisungen für Patienten, die 45 kg oder mehr wiegen, und Tabelle 8 auf Seite 14

Tabelle 7: Für Patienten, die 45 kg oder mehr wiegen: Volumina von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, Lösung (Stabilisator) und rekonstituiertem BLINCYTO zur Befüllung der Infusionsbeutel

9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung (Ausgangsvolumen)			250 ml (übliches Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml)
Lösung (Stabilisator)			5,5 ml
Dosis	Infusionsdauer	Infusionsrate	Rekonstituiertes BLINCYTO (Anzahl Packungen)
9 µg/Tag	24 Stunden	10 ml/Stunde	0,83 ml (1)
	48 Stunden	5 ml/Stunde	1,7 ml (1)
	72 Stunden	3,3 ml/Stunde	2,5 ml (1)
	96 Stunden	2,5 ml/Stunde	3,3 ml (2)
28 µg/Tag	24 Stunden	10 ml/Stunde	2,6 ml (1)
	48 Stunden	5 ml/Stunde	5,2 ml (2)
	72 Stunden	3,3 ml/Stunde	8 ml (3)
	96 Stunden	2,5 ml/Stunde	10,7 ml (4)

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



und Tabelle 9 auf Seite 15 enthalten die Anweisungen für Patienten, die weniger als 45 kg wiegen. Befolgen Sie dabei die in Tabelle 9 aufgeführten Schritte zur Rekonstitution von BLINCYTO und zur Vorbereitung des Infusionsbeutels.

Siehe Tabellen 7, 8 und 9.

Die folgenden Verbrauchsmaterialien werden ebenfalls benötigt, sind aber **nicht** Teil der Packung:

- Sterile Einwegspritzen zum Einmalgebrauch
- 21–23 Gauge-Injektionsnadel(n) (empfohlen)
- Wasser für Injektionszwecke
- Infusionsbeutel mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung.
 - o Verwenden Sie einen vorgefüllten 250 ml Infusionsbeutel, um die Anzahl von aseptischen Übertragungen zu minimieren. **BLINCYTO-Dosisberechnungen basieren auf einem üblichen Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
 - o Verwenden Sie nur Infusionsbeutel/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylenvinylacetat (EVA).
- Intravenöse Infusionsschläuche aus Polyolefin, DEHP-freiem PVC oder EVA mit einem sterilen, nicht-pyrogenen 0,2 µm-In-Line-Filter niedriger Protein-Bindungs-kapazität.
 - o Stellen Sie sicher, dass die Schläuche mit der Infusionspumpe kompatibel sind.

Rekonstitution und Vorbereitung der BLINCYTO-Infusionslösung unter Verwendung eines mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutels

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
 - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
 - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml

Tabelle 8: Für Patienten, die weniger als 45 kg wiegen: Volumina von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, Lösung (Stabilisator) und rekonstituiertem BLINCYTO zur Befüllung der Infusionsbeutel für eine Dosis von 5 µg/m²/Tag

9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung (Ausgangsvolumen)				250 ml (übliches Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml)		
Lösung (Stabilisator)				5,5 ml		
Dosis	Infusionsdauer	Infusionsrate	KOF (m ²)	Rekonstituiertes BLINCYTO (Anzahl Packungen)		
5 µg/m ² /Tag	24 Stunden	10 ml/Stunde	1,50–1,59	0,70 ml (1)		
			1,40–1,49	0,66 ml (1)		
			1,30–1,39	0,61 ml (1)		
			1,20–1,29	0,56 ml (1)		
			1,10–1,19	0,52 ml (1)		
			1,00–1,09	0,47 ml (1)		
			0,90–0,99	0,43 ml (1)		
			0,80–0,89	0,38 ml (1)		
			0,70–0,79	0,33 ml (1)		
			0,60–0,69	0,29 ml (1)		
			0,50–0,59	0,24 ml (1)		
			0,40–0,49	0,20 ml (1)		
			48 Stunden	5 ml/Stunde	1,50–1,59	1,4 ml (1)
					1,40–1,49	1,3 ml (1)
	1,30–1,39	1,2 ml (1)				
	1,20–1,29	1,1 ml (1)				
	1,10–1,19	1,0 ml (1)				
	1,00–1,09	0,94 ml (1)				
	0,90–0,99	0,85 ml (1)				
	0,80–0,89	0,76 ml (1)				
	0,70–0,79	0,67 ml (1)				
	0,60–0,69	0,57 ml (1)				
	0,50–0,59	0,48 ml (1)				
	0,40–0,49	0,39 ml (1)				
	72 Stunden	3,3 ml/Stunde			1,50–1,59	2,1 ml (1)
					1,40–1,49	2,0 ml (1)
			1,30–1,39	1,8 ml (1)		
			1,20–1,29	1,7 ml (1)		
1,10–1,19			1,6 ml (1)			
1,00–1,09			1,4 ml (1)			
0,90–0,99			1,3 ml (1)			
0,80–0,89			1,1 ml (1)			
0,70–0,79			1 ml (1)			
0,60–0,69			0,86 ml (1)			
0,50–0,59			0,72 ml (1)			
0,40–0,49			0,59 ml (1)			
96 Stunden			2,5 ml/Stunde	1,50–1,59	2,8 ml (1)	
				1,40–1,49	2,6 ml (1)	
	1,30–1,39	2,4 ml (1)				
	1,20–1,29	2,3 ml (1)				
	1,10–1,19	2,1 ml (1)				
	1,00–1,09	1,9 ml (1)				
	0,90–0,99	1,7 ml (1)				
	0,80–0,89	1,5 ml (1)				
	0,70–0,79	1,3 ml (1)				
	0,60–0,69	1,2 ml (1)				
	0,50–0,59	0,97 ml (1)				
	0,40–0,49	0,78 ml (1)				

mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.

4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie das rekonstituierte BLINCYTO aseptisch mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (siehe Tabelle 7 bis Tabelle 9 bezüglich des spezifischen Volumens an rekonstituiertem BLINCYTO). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an dem Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm-In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2 °C–8 °C lagern, falls nicht sofort verwendet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1047/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. November 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator).

Tabelle 9: Für Patienten, die weniger als 45 kg wiegen: Volumina von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, Lösung (Stabilisator) und rekonstituiertem BLINCYTO zur Befüllung der Infusionsbeutel für eine Dosis von 15 µg/m²/Tag

9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung (Ausgangsvolumen)				250 ml (übliches Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml)		
Lösung (Stabilisator)				5,5 ml		
Dosis	Infusionsdauer	Infusionsrate	KOF (m ²)	Rekonstituiertes BLINCYTO (Anzahl Packungen)		
15 µg/m ² /Tag	24 Stunden	10 ml/Stunde	1,50–1,59	2,1 ml (1)		
			1,40–1,49	2,0 ml (1)		
			1,30–1,39	1,8 ml (1)		
			1,20–1,29	1,7 ml (1)		
			1,10–1,19	1,6 ml (1)		
			1,00–1,09	1,4 ml (1)		
			0,90–0,99	1,3 ml (1)		
			0,80–0,89	1,1 ml (1)		
			0,70–0,79	1,00 ml (1)		
			0,60–0,69	0,86 ml (1)		
			0,50–0,59	0,72 ml (1)		
			0,40–0,49	0,59 ml (1)		
			48 Stunden	5 ml/Stunde	1,50–1,59	4,2 ml (2)
					1,40–1,49	3,9 ml (2)
	1,30–1,39	3,7 ml (2)				
	1,20–1,29	3,4 ml (2)				
	1,10–1,19	3,1 ml (2)				
	1,00–1,09	2,8 ml (1)				
	0,90–0,99	2,6 ml (1)				
	0,80–0,89	2,3 ml (1)				
	0,70–0,79	2,0 ml (1)				
	0,60–0,69	1,7 ml (1)				
	0,50–0,59	1,4 ml (1)				
	0,40–0,49	1,2 ml (1)				
	72 Stunden	3,3 ml/Stunde			1,50–1,59	6,3 ml (3)
					1,40–1,49	5,9 ml (3)
			1,30–1,39	5,5 ml (2)		
			1,20–1,29	5,1 ml (2)		
			1,10–1,19	4,7 ml (2)		
			1,00–1,09	4,2 ml (2)		
			0,90–0,99	3,8 ml (2)		
			0,80–0,89	3,4 ml (2)		
			0,70–0,79	3,0 ml (2)		
			0,60–0,69	2,6 ml (1)		
			0,50–0,59	2,2 ml (1)		
			0,40–0,49	1,8 ml (1)		
96 Stunden			2,5 ml/Stunde	1,50–1,59	8,4 ml (3)	
				1,40–1,49	7,9 ml (3)	
	1,30–1,39	7,3 ml (3)				
	1,20–1,29	6,8 ml (3)				
	1,10–1,19	6,2 ml (3)				
	1,00–1,09	5,7 ml (3)				
	0,90–0,99	5,1 ml (2)				
	0,80–0,89	4,6 ml (2)				
	0,70–0,79	4,0 ml (2)				
	0,60–0,69	3,4 ml (2)				
	0,50–0,59	2,9 ml (2)				
	0,40–0,49	2,3 ml (1)				

KOF = Körperoberfläche

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000

MedInfo-Hotline: 0800-264 36 44
medinfo.amgen.de

14. SCHULUNGSMATERIAL

Das beauftragte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte für BLINCYTO kann über folgende Internetseite bezogen werden:
www.BLINCYTO-RM.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt