AMGEN

BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ 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 zur Herstellung eines Konzentrats 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 zur Herstellung eines Konzentrats 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 CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) von mindestens 0,1 %.

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (siehe Abschnitt 4.2).

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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. Patienten, die mit BLINCYTO behandelt werden, sollten den Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen sowie die Patientenkarte erhalten.

Für den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-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-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage nachfolgender Zyklen empfohlen.

Für die Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten Erkrankungen 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.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL

Körpergewicht	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/m²/Tag als Dauerinfusion *(darf 9 µg/Tag nicht überschreiten)*	15 µg/m²/Tag als Dauerinfusion *(darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)*		15 µg/m²/Tag als Dauerinfusion *(darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)*	

Dosierung

Rezidivierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL 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 (*complete remission/complete remission with partial haematologic recovery*, 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 Körpergewicht ab (siehe Tabelle 1). 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 Tabelle 1

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

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

Bei pädiatrischen Patienten sollten 10 mg/m² Dexamethason (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 sollten 5 mg/m² Dexamethason 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 Tumorlast

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-positive B-Zell-Vorläufer-ALL

Wenn die Anwendung von BLINCYTO zur Behandlung einer Philadelphia-Chromosom-negativen, MRD-positiven B-Zell-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. Siehe Tabelle 2 für Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis.

Siehe Tabelle 2

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.

B-Zell-Vorläufer-ALL in der Konsolidierungstherapie

BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe infundiert. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall. Patienten können bis zu 4 Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Siehe Tabelle 3 für Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis nach Körpergewicht bei Erwachsenen. Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis, für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet.

Siehe Tabelle 3

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

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

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

Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL

Kinder und Jugendliche mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungschemotherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion. Siehe Tabelle 4 für Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis nach Körpergewicht für pädiatrische Patienten.

Siehe Tabelle 4

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

Bei pädiatrischen Patienten sollten 5 mg/m² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) vor der ersten BLINCYTO-Dosis im ersten Zyklus sowie bei Wiederaufnahme einer Infusion nach einer Unterbrechung von 4 Stunden oder länger im ersten Zyklus angewendet werden.

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

Dosisanpassungen für alle Indikationen

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung ist nach Bedarf bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4): Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einer Nebenwirkung 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 einer Nebenwirkung 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-

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL

Körpergewicht	Behandlungszyklus/Behandlungszyklen	
	Tage 1 – 28	Tage 29 – 42
45 kg oder mehr *(Festdosis)*	28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg *(KOF-basierte Dosis)*	15 µg/m²/Tag *(darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)*	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei B-Zell-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen in der Konsolidierungstherapie

Körpergewicht	Konsolidierungszyklen (Zyklen 1 – 4)	
	Tage 1 – 28	Tage 29 – 42
45 kg oder mehr *(Festdosis)*	28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg *(KOF-basierte Dosis)*	15 µg/m²/Tag *(darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)*	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

Tabelle 4: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL nach Induktionschemotherapie

Ein Konsolidierungszyklus	Körpergewicht 45 kg oder mehr *(Festdosis)*	Körpergewicht weniger als 45 kg *(KOF-basierte Dosis)*
Tage 1 – 28	28 µg/Tag	15 µg/m²/Tag *(darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)*

Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der Tabelle 5 anderweitig beschrieben.

Siehe Tabellen 5 und 6

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 Leberfunktion 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

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Kindern im Alter von < 1 Jahr vor. Derzeit verfügbare Daten bei Kindern sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Tabelle 5: Empfehlungen für das Toxizitätsmanagement (mit Ausnahme des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS))

Toxizität	Grad*	Maßnahme für Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg
Zytokinfreisetzungs-Syndrom, 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/m²/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m²/Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität (mit Ausnahme von ICANS)	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 vorbehandeln. 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/m²/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m²/Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m²/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.	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/m²/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m²/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante Nebenwirkungen	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/m²/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m²/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.

Tabelle 6: Empfehlungen für das Management des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Grad[a]	Auftretende Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 1	ICE-Score 7 – 9[c] *CAPD-Score 1 – 8** oder Bewusstseinsstörung[d]: spontan erweckbar.	BLINCYTO bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen. Auf neurologische Symptome hin überwachen und die Konsultation eines Neurologen für weitere Untersuchungen und Behandlungen erwägen. Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) als Prophylaxe gegen Krampfanfälle erwägen. *Maßnahme für Patienten ≥ 45 kg:* Behandlung mit bis zu 8 mg Dexamethason pro Dosis mit bis zu 3 Dosen über 24 Stunden erwägen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Prämedikation mit bis zu 20 mg Dexamethason 1 – 3 Stunden vor Neustart mit BLINCYTO. *Maßnahme für Patienten < 45 kg:* Behandlung mit Dexamethason bei einer täglichen Gesamtdosis von bis zu 0,2 – 0,4 mg/kg/Tag (bis zu einer Höchstdosis von 24 mg/Tag) erwägen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Prämedikation mit 5 mg/m² Dexamethason (Höchstdosis 20 mg) 1 – 3 Stunden vor Neustart mit BLINCYTO.

Fortsetzung der Tabelle 6 auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle 6

Grad[a]	Auftretende Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 2	ICE-Score 3 – 6[c] *CAPD-Score 1 – 8** oder Bewusstseinsstörung[d]: durch Ansprache erweckbar.	BLINCYTO unterbrechen. Dexamethason anwenden: *Für Patienten ≥ 45 kg:* Anwendung von bis zu 3-mal täglich 8 mg Dexamethason pro Dosis (Höchstdosis 24 mg/Tag) für bis zu 2 Tage oder bis zum Abklingen des Ereignisses, je nachdem, was früher eintritt. *Für Patienten < 45 kg:* Anwendung von Dexamethason 3-mal täglich mit einer täglichen Gesamtdosis von mindestens 0,2 – 0,4 mg/kg/Tag (Höchstdosis 24 mg pro Tag) für bis zu 2 Tage oder bis zum Abklingen des Ereignisses, je nachdem, was früher eintritt. Auf neurologische Symptome hin überwachen und die Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Untersuchungen und Behandlungen erwägen. Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) als Prophylaxe gegen Krampfanfälle erwägen. *Maßnahme für Patienten ≥ 45 kg:* BLINCYTO bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Prämedikation mit bis zu 20 mg Dexamethason 1 – 3 Stunden vor Neustart mit BLINCYTO. *Maßnahme für Patienten < 45 kg:* BLINCYTO bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, dann BLINCYTO mit 5 µg/m²/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m²/Tag erhöhen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Prämedikation mit 5 mg/m² Dexamethason (Höchstdosis 20 mg) 1 – 3 Stunden vor Neustart mit BLINCYTO.
Grad 3	ICE-Score 0 – 2[c] *CAPD ≥ 9* oder Bewusstseinsstörung[d]: • nur durch taktilen Reiz erweckbar, oder Krampfanfälle[d], entweder: • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, mit rascher Rückbildung, oder • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektro-Enzephalogramm (EEG), die bei Intervention wieder abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: • fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung[d]	BLINCYTO unterbrechen. Dexamethason anwenden: *Für Patienten ≥ 45 kg:* Anwendung von 3-mal täglich 8 mg Dexamethason pro Dosis (Höchstdosis 24 mg/Tag) bis zur Rückbildung des Ereignisses auf Grad 1 oder geringer, dann ausschleichen wie klinisch indiziert. *Für Patienten < 45 kg:* Anwendung einer täglichen Gesamtdosis von mindestens 0,2 – 0,4 mg/kg/Tag Dexamethason (Höchstdosis 24 mg pro Tag) bis zur Rückbildung des Ereignisses auf Grad 1 oder geringer, dann ausschleichen wie klinisch indiziert. Auf neurologische Symptome hin überwachen und die Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Untersuchungen und Behandlungen erwägen. Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) als Prophylaxe gegen Krampfanfälle erwägen. Supportive Behandlung, die eine Intensivversorgung einschließen kann. *Maßnahme für Patienten ≥ 45 kg:* BLINCYTO bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Prämedikation mit bis zu 20 mg Dexamethason 1 – 3 Stunden vor Neustart mit BLINCYTO. Wenn die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO dauerhaft absetzen. *Maßnahme für Patienten < 45 kg:* BLINCYTO bis zum Abklingen des ICANS unterbrechen, dann BLINCYTO mit 5 µg/m²/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m²/Tag erhöhen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Prämedikation mit 5 mg/m² Dexamethason (Höchstdosis 20 mg) 1 – 3 Stunden vor Neustart mit BLINCYTO. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m²/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO dauerhaft absetzen. *Maßnahme für alle Patienten:* BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.

Fortsetzung der Tabelle 6 auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle 6

Grad[a]	Auftretende Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 4	ICE-Score 0[c] *Durchführung des CAPD-Tests ist nicht möglich** oder Bewusstseinsstörung[d], entweder: • Patient nicht erweckbar oder nur durch starke bzw. repetitive taktile Reize, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle[d], entweder: • lebensbedrohlicher, länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten), oder • repetitive klinische bzw. im EEG erkennbare Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, oder motorische Befunde[d]: • höhergradiges fokales motorisches Defizit, wie Hemi- oder Paraparese, oder erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem[d], mit Anzeichen/Symptomen wie: • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung, oder • Dezerebrations- oder Dekortikationsstarre, oder • Abducensparese, oder • Papillenödem, oder • Cushing-Triade	BLINCYTO dauerhaft absetzen. Dexamethason anwenden: *Für Patienten ≥ 45 kg:* Anwendung von 3-mal täglich 8 mg Dexamethason pro Dosis bis zur Rückbildung des Ereignisses auf Grad 1 oder geringer, dann ausschleichen wie klinisch indiziert. Alternativ kann die Anwendung von 1 000 mg Methylprednisolon pro Tag intravenös für 3 Tage in Erwägung gezogen werden; dann ausschleichen wie klinisch indiziert. *Für Patienten < 45 kg:* Anwendung einer täglichen Gesamtdosis von mindestens 0,2 – 0,4 mg/kg/Tag Dexamethason bis zur Rückbildung des Ereignisses auf Grad 1 oder geringer, dann ausschleichen wie klinisch indiziert. Alternativ kann die Anwendung von 30 mg/kg/Tag Methylprednisolon (maximal 1 000 mg/Tag) in geteilten Dosen intravenös über 3 Tage in Erwägung gezogen werden; dann ausschleichen wie klinisch indiziert. Auf neurologische Symptome hin überwachen und die Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Untersuchungen und Behandlungen erwägen. Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) als Prophylaxe gegen Krampfanfälle erwägen. Supportive Behandlung, die eine Intensivversorgung einschließen kann.

Verwendung des ICE-Score (*Immune effector cell-associated encephalopathy*) für Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren.
Verwendung des CAPD-Score (*Cornell Assessment of Paediatric Delirium*) für Patienten im Alter von < 12 Jahren. Einzelheiten zur CAPD-Beurteilung finden Sie in Lee, et al, 2019.

[a] Basierend auf dem Grading-System für ICANS der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) 2019.
[b] Das Management richtet sich nach dem schwersten Ereignis, das auf keine andere Ursache zurückgeführt werden kann.
[c] Wenn der Patient erweckbar und imstande ist, die ICE-Bewertung durchzuführen, Bewertung von: Orientieren (Orientierung bzgl. Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger" oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus" = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Konzentrieren (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Ist der Patient nicht erweckbar und nicht imstande, die ICE-Bewertung durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.
[d] Nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen
[e] Alle Verweise auf die Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.
* Scores von 1 – 8 können für keine Störung, ICANS von Grad 1 oder Grad 2 stehen und sind zusammen mit der klinischen Bewertung zu betrachten.

Art der Anwendung

BLINCYTO ist zur intravenösen Anwendung.

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

BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert. Die Pumpe sollte programmierbar, verriegelbar, elastomerfrei und mit einem Alarm ausgestattet sein.

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 fertig zubereitete BLINCYTO-Infusionslösung 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 fertig zubereitete BLINCYTO-Infusionslösung soll unter Verwendung eines intravenösen Infusionsschlauches, der einen sterilen, nicht-pyrogenen In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält, angewendet werden.

Wichtiger Hinweis: Den BLINCYTO-Infusionsschlauch nicht durchspülen, insbesondere beim Wechseln des Infusionsbeutels. Durchspülen beim Wechsel des Infusionsbeutels oder beim Beenden der Infusion kann zu einer Überdosierung und nachfolgenden Komplikationen führen. Wenn BLINCYTO über einen mehrlumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte BLINCYTO über ein eigens dafür bestimmtes Lumen infundiert werden.

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel und des Körpergewichts des Patienten 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Neurologische Ereignisse, einschließlich ICANS

Neurologische Ereignisse, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet. Neurologische Ereignisse, einschließlich ICANS, 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 2 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 neurologischen Zeichen und Symptomen in der Anamnese (wie Schwindelgefühl, Hypästhesie, Hyporeflexie, Tremor, Dysästhesie, Parästhesie und Gedächtnisstörungen) zeigten eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen (wie Tremor, Schwindelgefühl, 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 Erkrankungen des ZNS (z. B. Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Morbus Parkinson, Kleinhirnerkrankung, hirnorganisches Psychosyndrom und 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 begonnen werden, sobald der Liquor blastenfrei ist.

Patienten mit Down-Syndrom können unter der Behandlung mit BLINCYTO ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben. Bei diesen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit BLINCYTO eine Krampfanfall-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

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

Zytokinfreisetzungs-Syndrom und Infusionsreaktionen

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen, 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 Lymphohistiozytose (HLH)/Makrophagenaktivierungs-Syndrom (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).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (IEC-HS)

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)/Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (IEC-HS) wurde bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das durch Fieber, Hyperferritinämie, Hepato- und/oder Splenomegalie, Zytopenien, Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie, Hämophagozytose und Anstieg der Transaminasen gekennzeichnet ist. IEC-HS bezieht sich auf das Auftreten von HLH-artigen Toxizitäten im Zusammenhang mit Immuneffektorzell-Therapien, die durch übermäßige Immunaktivierung und eine dysregulierte Zytokinproduktion gekennzeichnet sind, was zu einer multisystemischen Entzündung und Organdysfunktion führt. HLH/IEC-HS sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein atypisches oder länger anhaltendes CRS auftritt. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von HLH/IEC-HS überwacht werden. Bei Verdacht auf HLH/IEC-HS muss die Behandlung mit BLINCYTO unterbrochen werden, um eine diagnostische Abklärung einzuleiten, einschließlich Ermittlung alternativer Ursachen von HLH wie Infektionen, Malignomen und Autoimmunerkrankungen. Die umgehende Einleitung einer Behandlung für HLH/IEC-HS (z. B. Kortikosteroide, im-

munsuppressive oder Zytokin-gerichtete Therapie und supportive Behandlung) sollte den institutionellen oder veröffentlichten Leitlinien folgen.

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 Tumorlast, 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.

CD19-negatives Rezidiv

Bei Rezidivpatienten, die BLINCYTO erhielten, wurde über eine CD19-negative B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der CD19-Expression zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung gewidmet werden.

Linienwechsel von einer ALL zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML)

Ein Linienwechsel von einer ALL zu einer AML wurde selten bei Rezidivpatienten berichtet, die BLINCYTO erhielten, einschließlich derer, bei denen bei Erstdiagnose keine immunphänotypischen und/oder zytogenetischen Anomalien vorlagen. Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.

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 enthält 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

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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).

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.

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 Gleichgewichtsstörungen, 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 Nebenwirkungen, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, wurden in klinischen Studien bei Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL identifiziert (N = 1 045).

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Blinatumomab auftreten können, gehören: Infektionen (22,6 %), neurologische Ereignisse (12,2 %), Neutropenie/febrile Neutropenie (9,1 %), Zytokinfreisetzungs-Syndrom (2,7 %) und Tumorlyse-Syndrom (0,8 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Pyrexie (70,8 %), Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (41,4 %), infusionsbedingte Reaktionen (33,4 %), Kopfschmerzen (32,7 %), Übelkeit (23,9 %), Anämie (23,3 %), Thrombozytopenie (21,6 %), Ödeme (21,4 %), Neutropenie (20,8 %), febrile Neutropenie (20,4 %), Diarrhoe (19,7 %), Erbrechen (19,0 %), Hautausschlag (18,0 %), erhöhte Leberenzyme (17,2 %), Husten (15,0 %), bakterielle Infektionen (14,1 %), Tremor (14,1 %), Zytokinfreisetzungs-Syndrom (13,8 %), Leukopenie (13,8 %), Obstipation (13,5 %), verminderte Immunglobulinspiegel (13,4 %), virale Infektionen (13,3 %), Hypotonie (13,0 %), Rückenschmerzen (12,5 %), Schüttelfrost (11,7 %), Abdominalschmerz (10,6 %), Tachykardie (10,6 %), Insomnie (10,4 %), Gliederschmerzen (10,1 %) und Pilzinfektionen (9,6 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie dargestellt. Die Häufigkeitskategorien wurden anhand der rohen Inzidenzrate bestimmt, die für jede Nebenwirkung in klinischen Studien bei Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL (N = 1 045) berichtet wurde. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurologische Ereignisse, einschließlich ICANS

In der randomisierten klinischen Phase-III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase-II-Studie (n = 189) mit Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, die mit BLINCYTO behandelt wurden, erfuhren 66,0 % der Patienten eine oder mehrere neurologische Nebenwirkungen (einschließlich psychiatrischer Erkrankungen), die primär das ZNS betrafen. Neurologische Nebenwirkungen, die

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] Virale Infektionen[a, b] Infektionen – Pathogen nicht spezifiziert[a, b]	Sepsis Pneumonie Pilzinfektionen[a, b]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie Anämie[1] Neutropenie[2] Thrombozytopenie[3] Leukopenie[4]	Leukozytose[5] Lymphopenie[6]	Lymphadenopathie Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokinfreisetzungs-Syndrom[a]	Überempfindlichkeit	Zytokinsturm
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Tumorlyse-Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen[a]	Schlaflosigkeit[18]	Verwirrtheit[18] Desorientierung[18]	
Erkrankungen des Nervensystems[a]	Kopfschmerzen[18] Tremor[18]	Enzephalopathie[18] Aphasie[18] Parästhesie[18] Krampfanfall[18] Kognitive Störungen[18] Gedächtnisstörungen Schwindelgefühl[18] Somnolenz[18] Hypästhesie[18] Hirnnervenstörung[b] Ataxie[18] Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	Sprachstörungen[18]
Herzerkrankungen	Tachykardie[7]		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie[8] Hypertonie[9]	Hautrötung	Kapillarleck-Syndrom

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der 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 Unterhautgewebes	Ausschlag[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 Nebenwirkungen" zur Verfügung.
[b] MedDRA-Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (MedDRA Version 23.0)

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, Tachykardie, atriale Tachykardie und ventrikuläre 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, juckenden Hautausschlag, Hautauschlag an der Katheterstelle, pustulösen Hautausschlag, genitalen Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und blasigen Hautausschlag.
[12] Pyrexie beinhaltet erhöhte Körpertemperatur und Pyrexie.
[13] Ödeme beinhalten Knochenmarködeme, periorbitale Ödeme, Augenlidödeme, Augenödeme, Lippenödeme, Gesichtsödeme, lokalisierte Ödeme, generalisierte Ödeme, Ödeme, periphere Ödeme, Ödeme an der Infusionsstelle, ödematöse Niere, skrotale Ödeme, Ödeme im Genitalbereich, Lungenödeme, Kehlkopfödeme, Angioödeme, zirkumorale Ödeme und Lymphödeme.
[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, erhöhte Leberfunktionstests und erhöhte Transaminasen.
[16] Erniedrigte Immunglobuline beinhalten erniedrigtes Immunglobulin G im Blut, erniedrigtes Immunglobulin A im Blut, erniedrigtes Immunglobulin M 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, Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Hypotonie, Myalgie, akute Nierenschädigung, Hypertonie, Hautausschlag, Tachypnoe, Gesichtsschwellung, Gesichtsödem und erythematöser Hautausschlag.
[18] Ereignisse, die auf ICANS hindeuten können.

schwerwiegend bzw. vom Grad ≥ 3 waren, wurden bei 11,6 % bzw. 12,1 % der Patienten beobachtet, wobei die häufigsten schwerwiegenden 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 2 Wochen der Behandlung. Ein Fall einer Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang wurde in einer früheren klinischen einarmigen Phase-II-Studie berichtet.

Neurologische Ereignisse wurden bei 62,2 % der erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (n = 45). Schwerwiegende neurologische Ereignisse und neurologische Ereignisse vom Grad ≥ 3 wurden jeweils bei 13,3 % der erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet.

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

Neurologische Ereignisse wurden bei Anwendung von BLINCYTO im Wechsel mit Chemotherapie während der Konsolidierungstherapie bei 61,2 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (N = 147). Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 28,6 % bzw. 2,0 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL während der Konsolidierungstherapie berichtet.

In klinischen Studien sowie im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung wurden ICANS, einschließlich Grad 3 und höhergradiger ICANS, berichtet. Die häufigsten klinischen Manifestationen von ICANS waren Verwirrtheitszustand, Aphasie, Desorientierung, veränderter Bewusstseinszustand, Dysarthrie, Enzephalopathie, Krampfanfall, Veränderung des Gemütszustandes, Somnolenz und Dysgraphie.

Die beobachtete Zeit bis zum Auftreten von ICANS betrug zwischen 0 und 299 Tagen, wobei die meisten ICANS innerhalb der ersten drei Wochen auftraten.

Siehe Abschnitt 4.2 zum klinischen Management von neurologischen Ereignissen und ICANS.

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, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL beobachtet. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-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.

Infektionen wurden bei Anwendung von BLINCYTO im Wechsel mit Chemotherapie während der Konsolidierungstherapie bei 34,7 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (N = 147). Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 28,6 % bzw. 10,2 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL während der Konsolidierungstherapie berichtet.

Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management von Infektionen.

Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS)

In der randomisierten klinischen Phase-III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase-II-Studie (n = 189) mit Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, die mit BLINCYTO behandelt wurden, trat bei 14,7 % der Patienten ein CRS auf. Bei 2,4 % der Patienten wurde über schwerwiegende CRS-Reaktionen mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 2 Tagen berichtet.

Über ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom wurde bei 8,9 % der erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (n = 45); bei 2,2 % der Patienten traten schwerwiegende Ereignisse auf. Es wurden keine Ereignisse vom Grad ≥ 3 oder ≥ 4 berichtet.

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

Über ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom wurde bei Anwendung von BLINCYTO im Wechsel mit Chemotherapie während der Konsolidierungstherapie bei 15,6 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (N = 147). Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 4,1 % bzw. 0,7 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL während der Konsolidierungstherapie berichtet.

Über ein Kapillarleck-Syndrom wurde bei einem Patienten in der klinischen Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL sowie bei einem Patienten in der klinischen Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet. Bei erwachsenen Patienten in der klinischen Phase-II-Studie mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL wurde kein Kapillarleck-Syndrom beobachtet. Über ein Kapillarleck-Syndrom wurde bei Anwendung von BLINCYTO im Wechsel mit Chemotherapie während der Konsolidierungstherapie bei einem Patienten (0,7 %) mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (N = 147); es handelte sich um ein Ereignis vom Grad 3.

Siehe Abschnitt 4.4 zum klinischen Management von CRS.

Erhöhte Leberenzyme

In der randomisierten klinischen Phase-III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase-II-Studie (n = 189) mit Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, die mit BLINCYTO behandelt wurden, wurde bei 22,4 % der Patienten über erhöhte Leberenzyme und damit in Verbindung stehende Anzeichen/Symptome berichtet. Schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. Nebenwirkungen 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.

Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten Leberenzymen wurden bei 17,8 % der erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (n = 45); bei 2,2 % der Patienten traten schwerwiegende Ereignisse auf. Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 13,3 % bzw. 6,7 % der erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet.

Erhöhte Leberenzyme wurden bei 12,4 % der erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Zell-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-Zell-Vorläufer-ALL berichtet.

Erhöhte Leberenzyme wurden bei Anwendung von BLINCYTO im Wechsel mit Chemotherapie während der Konsolidierungstherapie bei 15,6 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL berichtet (N = 147). Ereignisse vom Grad ≥ 3 und ≥ 4 wurden bei 8,8 % bzw. 2,7 % der erwachsenen Patienten mit CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL während der Konsolidierungstherapie berichtet.

Die Dauer von hepatischen Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen, 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei pädiatrischen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL in zwei offenen Studien untersucht: einer einarmigen Studie der Phase I/II (MT103-205) und einer randomisierten, kontrollierten Studie der Phase III (20120215).

Bei Studie MT103-205 handelte es sich um eine einarmige Dosiseskalations-/Dosisfindungsstudie der Phase I/II bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (MT103-205), in der 70 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 17 Jahren mit dem empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden.

Die häufigsten dokumentierten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pyrexie (11,4 %), febrile Neutropenie (11,4 %), Zytokinfreisetzungs-Syndrom (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 Nebenwirkungen bei BLINCYTO-behandelten pädiatrischen Patienten waren in ihrer Art ähnlich zu denen, die bei erwach-

senen Patienten beobachtet wurden. Nebenwirkungen, 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 Nebenwirkungen waren in verschiedenen pädiatrischen Untergruppen (Geschlecht, Alter und geographische Region) ähnlich.

In der Studie MT103-205 trat bei einer Dosierung, die höher war als die empfohlene Dosierung, ein Fall einer tödlichen Herzinsuffizienz bei einem lebensbedrohlichen Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS) und Tumorlyse-Syndrom auf, siehe Abschnitt 4.4.

BLINCYTO wurde auch bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL in einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie (20120215) untersucht, in der 54 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren mit dem für Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden. Das Sicherheitsprofil von BLINCYTO in Studie 20120215 entspricht dem der untersuchten pädiatrischen Population mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL.

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

Bei erwachsenen ALL-Patienten, die mit BLINCYTO in klinischen Studien behandelt wurden, wurden weniger als 2 % positiv auf Anti-Blinatumomab-Antikörper getestet. Die Mehrheit der von Patienten entwickelten Anti-Blinatumomab-Antikörper wies *in vitro* eine neutralisierende Aktivität auf. In klinischen Studien mit Blinatumomab-behandelten pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL wurden keine Antikörper gegen Blinatumomab nachgewiesen.

Die Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab kann sich auf die Pharmakokinetik von BLINCYTO auswirken.

Insgesamt unterstützt die Gesamtheit der klinischen Evidenz das Ergebnis, dass Anti-Blinatumomab-Antikörper nicht auf einen klinischen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von BLINCYTO hindeuten.

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 Nebenwirkungen, 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 monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX07.

Wirkmechanismus

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Molekül, 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-(*T-cell receptor*, 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 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 Zytokinerhöhung.

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 Dosiseskalation 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 ≥ 5 µg/m²/Tag oder ≥ 9 µg/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 µg/m²/Tag und 1,5 µg/m²/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 2 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 Zytokinerhöhung 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-Zell-Vorläufer-ALL

Insgesamt 456 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-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 Chemo-

therapie nach derzeitigem Therapiestandard (*Standard of care*, SOC) wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie (TOWER) untersucht. Geeignete Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit einem ECOG-Status ≤ 2 und rezidivierter oder refraktärer B-Zell-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, um BLINCYTO oder eines von 4 vordefinierten, vom Prüfer festgelegten SOC-Chemotherapieregimen 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 7).

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 Nebenwirkungen 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. Es wurden übereinstimmende Resultate hinsichtlich OS in den nach Stratifizierungsfaktoren gebildeten Subgruppen gezeigt.

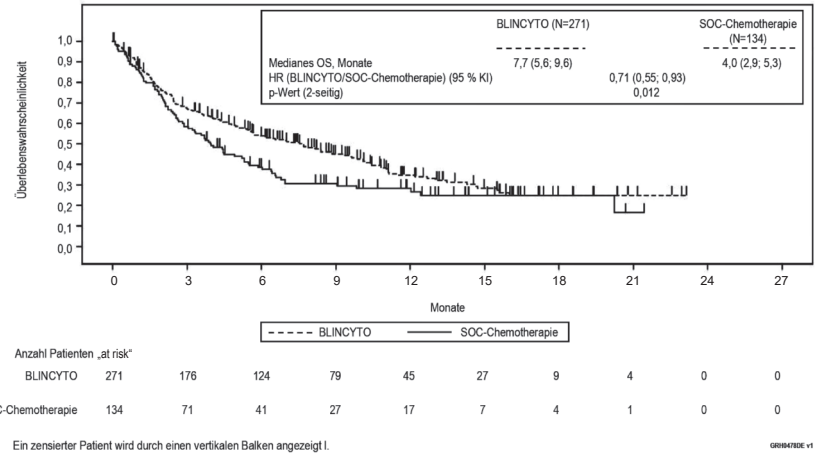
Zum Zeitpunkt der HSZT wurden nach Zensierung übereinstimmende Ergebnisse beobachtet: Das mediane OS, zensiert zum Zeitpunkt der HSZT, lag bei 6,9 Monaten (95 % KI: 5,3; 8,8) in der BLINCYTO-Gruppe und bei 3,9 Monaten (95 % KI: 2,8; 4,9) in der SOC-Gruppe (HR, 0,66; 95 % KI: 0,50; 0,88; p-Wert = 0,004). 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 8 auf Seite 13 zusammengefasst.

Tabelle 7: Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn in der Phase-III-Studie (TOWER)

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 (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



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 Gesundheitszustandes (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 (MT103-211) untersucht. Einschließbare Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (rezidiviert mit einer ersten Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten in der ersten Salvage-Therapie oder rezidiviert oder refraktär nach der ersten Salvage-Therapie oder rezidiviert 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 vorbehan-

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (TOWER)

	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)

[a] CR war definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 100 000/Mikroliter und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil count*, ANC] > 1 000/Mikroliter).

[b] CRh* (komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung) war definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 50 000/Mikroliter und ANC > 500/Mikroliter).

[c] CRi (komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung) war definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und unvollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 100 000/Mikroliter oder ANC > 1 000/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 < 1×10^{-4}.

[f] Patienten, die CR/CRh*/CRi erreichten und für die nach Studienbeginn eine auswertbare Beurteilung von MRD vorlag.

delt, 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 Nebenwirkungen 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 rezidivierten, 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 35,4 % (67/189; 95 % KI: 28,6 % – 42,7 %) führte. Zweiunddreißig (32) der 189 Patienten (17 %) erhielten in der durch BLINCYTO induzierten CR/CRh* eine allogene HSZT (siehe Tabelle 9 auf Seite 14).

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 < 1×10^{-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 ≥ 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 Erkran-

kung 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 (≥ 90 %), hatten immer noch ein klinisch relevantes Ansprechen mit einer CR/CRh*-Rate von 21,6 % (95 % KI: 12,9 – 32,7; siehe Abbildung 2). Patienten mit einer niedrigen Tumorlast (< 50 %) sprachen mit einer CR/CRh*-Rate von 72,9 % (95 % KI: 59,7 – 83,6) am besten auf die BLINCYTO-Behandlung an.

Philadelphia-Chromosom-positive, rezidivierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL bei erwachsenen Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie (ALCANTARA) untersucht. Einschließbare Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und litten an Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die nach mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der zweiten oder einer späteren Generation rezidivierten oder darauf refraktär waren; oder für die ein TKI der zweiten Generation unverträglich war und die eine Unverträglichkeit gegen Imatinibmesilat aufwiesen oder gegen dieses refraktär waren.

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 Dosis von 28 µg/Tag wurde im 2. Zyklus und den folgenden Zyklen ab dem 1. Tag des jeweiligen Zyklus angewendet. Dosisanpassungen waren im Falle von Nebenwirkungen möglich. Die behandelte Population schloss 45 Patienten ein, die mindestens eine Infusion mit BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl an Behandlungszyklen lag bei 2,2 (siehe Tabelle 10 auf Seite 15 für Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn).

Der primäre Endpunkt war die CR/CRh*-Rate innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit BLINCYTO. 16 von 45 (35,6 %) Patienten erreichten innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen eine CR/CRh*. Von den 16 Patienten mit CR/CRh* in den ersten 2 Behandlungszyklen erreichten 12 von 14 (85,7 %) Patienten mit einer CR und 2 von 2 (100 %) Patienten mit einer CRh* außerdem ein vollständiges MRD-Ansprechen (siehe Tabelle 11 auf Seite 15).

Zwei Patienten erreichten eine CR während nachfolgender Zyklen, was eine kumulative CR-Rate von 35,6 % (16/45; 95 % KI: 21,9 – 51,2) ergab. Fünf von 16 Patienten (31,3 %) erhielten in der durch BLINCYTO induzierten CR/CRh* eine allogene HSZT.

Patienten mit der höheren Tumorlast, gemessen am Anteil von Blasten im Knochenmark zu Beginn der Therapie (≥ 50 %), hatten immer noch ein klinisch relevantes Ansprechen mit einer CR/CRh*-Rate von 26,5 % (95 % KI: 12,9 – 44,4). Patienten mit einer niedrigen Tumorlast (< 50 %) sprachen mit einer CR/CRh*-Rate von 63,6 % (95 % KI: 30,8 – 89,1) am besten auf die BLINCYTO-Behandlung an. Bei Patienten mit einer hohen Anzahl weißer Blutkörperchen im peripheren Blut (≥ 3,0 × 10^9/l) betrug die Ansprechrate 27,3 % (95 % KI: 10,7 – 50,2), während die Ansprechrate bei Patienten mit einer geringeren Anzahl weißer Blutkörperchen (< 3,0 × 10^9/l) 43,5 % (95 % KI: 23,2 – 65,5) betrug.

Die Behandlungseffekte in den auswertbaren Subgruppen (z. B. Mutationsstatus, Anzahl zuvor angewendeter TKI, vorheriger HSZT-Status und Rezidiv ohne vorherige HSZT) stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein. Patienten mit T315I-Mutation, anderen Mutationen oder zusätzlichen zytogenetischen Anomalien sprachen mit einer ähnlichen Rate an wie jene, die diese Mutationen oder Anomalien nicht aufwiesen.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten ≥ 18 Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (MT103-211)

	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 (9,0 %)	[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 ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 100 000/Mikroliter und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil counts*, ANC] > 1 000/Mikroliter).

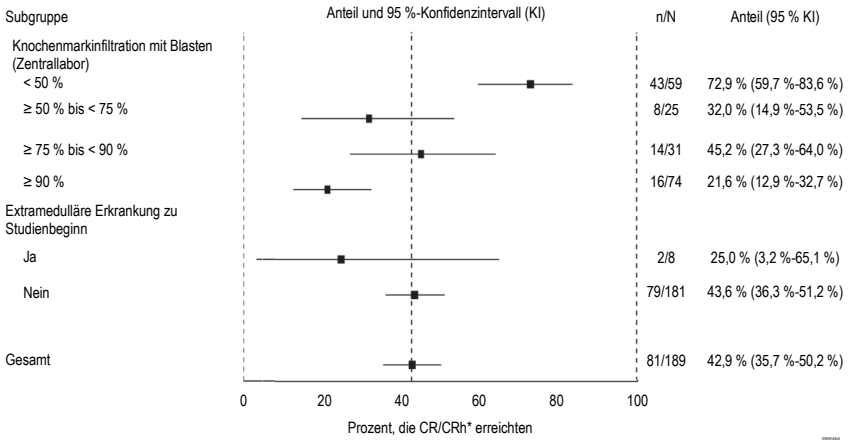
2 CRh* wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 50 000/Mikroliter und ANC > 500/Mikroliter).

3 Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, unzureichende Erholung der peripheren Blutwerte: Thrombozyten ≤ 50 000/Mikroliter und/oder ANC ≤ 500/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 2 Zyklen in Studie MT103-211 (Datensatz der Primäranalyse)



n = Anzahl an Patienten, die eine CR oder CRh* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen in der spezifizierten Subgruppe erreichten.
N = Gesamtanzahl an Patienten in der spezifizierten Subgruppe.

MRD-positive B-Zell-Vorläufer-ALL

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie (BLAST) 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 ≥ 1 000/Mikroliter, Thrombozyten ≥ 50 000/Mikroliter und Hämoglobinspiegel ≥ 9 g/dl) und wiesen ein molekulares Therapieversagen oder ein molekulares Rezidiv auf (definiert als MRD ≥ 10^{-3}), siehe Tabelle 12 auf Seite 16. Der MRD-Status beim Screening

Tabelle 10: Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn in der Phase-II-Studie (ALCANTARA)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 45)
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	55 (23; 78)
Mittel, Jahre (SD)	52,8 (15)
≥ 65 Jahre und < 75 Jahre, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 Jahre, n (%)	2 (4,4)
Männlich, n (%)	24 (53,3)
Ethnizität, n (%)	
Asiaten	1 (2,2)
Schwarze (oder Afroamerikaner)	3 (6,7)
Sonstige	2 (4,4)
Kaukasier	39 (86,7)
Erkrankungs-Vorgeschichte, n (%)	
Frühere Behandlung mit TKI[a]	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Vorherige Salvage-Therapie	31 (61,9)
Vorherige alloHSZT[b]	20 (44,4)
Blasten im Knochenmark[c], n (%)	
≥ 50 % bis < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

[a] Anzahl der Patienten, bei denen eine Behandlung mit Ponatinib fehlschlug = 23 (51,1 %)
[b] alloHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
[c] zentrale Auswertung

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten ≥ 18 Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (ALCANTARA)

	n = 45
Komplette Remission (CR)[a]/Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh*)[b], n (%) [95 % KI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi[c] (ohne CRh*), n (%) [95 % KI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (ohne CRi)[d], n (%) [95 % KI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Partielle Remission[e], n (%) [95 % KI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Vollständiges MRD-Ansprechen[f], n (%) [95 % KI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Medianes rezidivfreies[g] Überleben (RFS) für CR/CRh* [95 % KI]	6,7 Monate [4,4 bis NB[h]]
Medianes Gesamtüberleben [95 % KI]	7,1 Monate [5,6 bis NB[h]]

[a] CR wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 100 000/Mikroliter und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil counts*, ANC] > 1 000/Mikroliter).
[b] CRh* wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 50 000/Mikroliter und ANC > 500/Mikroliter).
[c] CRi (*complete remission with incomplete haematologic recovery*, komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung) wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis der Erkrankung und unvollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten > 100 000/Mikroliter oder ANC > 1 000/Mikroliter).
[d] Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, unzureichende Erholung der peripheren Blutwerte: Thrombozyten ≤ 50 000/Mikroliter und/oder ANC ≤ 500/Mikroliter.
[e] Partielle Remission wurde definiert als 6 % bis 25 % Blasten im Knochenmark mit einer mindestens 50%igen Reduktion gegenüber dem Anfangswert.
[f] Vollständiges MRD-Ansprechen wurde definiert als das Fehlen einer nachweisbaren MRD, bestätigt in einem Test mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4}.
[g] Rezidiv wurde definiert als hämatologisches Rezidiv (mehr als 5 % Blasten im Knochenmark nach CR) oder extramedulläres Rezidiv.
[h] NB = nicht bestimmbar.

wurde anhand von Knochenmarkaspiraten mittels Durchflusszytometrie oder Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, 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 µg/m²/Tag (entspricht der empfohlenen Dosierung von 28 µg/Tag). Die Patienten erhielten bis zu 4 Behandlungszyklen. Dosisanpassungen waren im Falle von Nebenwirkungen 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 13 auf Seite 16. 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-Zell-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 %).

B-Zell-Vorläufer-ALL in der Konsolidierungstherapie

Die Wirksamkeit von BLINCYTO in der Konsolidierungstherapie zur Behandlung einer B-Zell-Vorläufer-ALL bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurde in den Studien E1910 und 20120215 untersucht. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie E1910 sind nachfolgend beschrieben, die Studien bei Kindern und jungen Erwachsenen sind im Abschnitt „Kinder und Jugendliche" beschrieben.

Studie E1910 (20159152) war eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO untersucht wurde. Eingeschlossene Patienten erhielten eine Induktionschemotherapie. Nach der Induktion setzten Patienten mit kompletter hämatologischer Remission (CR) oder CR mit unvollständiger Erholung der peripheren Blutwerte (CRi) die Studie fort und erhielten eine Intensivierungschemotherapie. Nach der Intensivierungstherapie wurden 286 Patienten randomisiert oder zugeteilt, um BLINCYTO im Wechsel

Tabelle 12: Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn in der MRD-Studie (BLAST)

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 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL (BLAST)

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.

mit einer Konsolidierungschemotherapie (n = 152) oder nur eine Konsolidierungschemotherapie gemäß Therapiestandard (SOC) (n = 134) zu erhalten. Die in der Studie E1910 verwendeten Chemotherapieregime basierten auf dem UKALL12/ECOG2993 Studienprotokoll. Jeder Arm erhielt eine Erhaltungstherapie mit einer Gesamtbehandlungszeit von 2,5 Jahren nach Beginn der Intensivierung. Die Randomisierung wurde nach MRD-Status (MRD-Negativität definiert als $< 1 \times 10^{-4}$), Alter (< 55 Jahre versus ≥ 55 Jahre), CD20-Status, Rituximab-Anwendung und geplanter allogener Stammzelltransplantation (SZT) stratifiziert.

Die Studienbehandlung im BLINCYTO-Arm bestand aus 4 Zyklen Blinatumomab und 4 Zyklen Chemotherapie in folgender Abfolge: Die Behandlung umfasste 2 Zyklen BLINCYTO (jeder Zyklus bestand aus 28 µg/Tag BLINCYTO als intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage mit einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall zwischen den Zyklen), gefolgt von 3 Zyklen Konsolidierungschemotherapie, einem dritten BLINCYTO-Zyklus, gefolgt von einem zusätzlichen Zyklus Konsolidierungschemotherapie und anschließend einem vierten BLINCYTO-Zyklus. In einer Post-hoc-Analyse an Patienten, die keine HSZT erhielten, wurde ein zahlenmäßig längeres OS bei Patienten beobachtet, die 4 Zyklen vs. 1 – 2 Zyklen BLINCYTO als Erstlinien-Konsolidierungstherapie erhielten. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 3,04 BLINCYTO-Zyklen. Wenn bei Patienten eine allogene SZT vorgesehen war, wurde dringend empfohlen, dass in den Blinatumomab-Arm randomisierte Patienten beide Zyklen der Blinatumomab-Therapie erhielten, bevor die allogene SZT durchgeführt wurde. Der SOC-Arm der Studie bestand aus 4 Zyklen Konsolidierungschemotherapie. In jedem Arm erhielten die Patienten die gleiche Anzahl an Zyklen und Dosen der Konsolidierungschemotherapie. Patienten, die in den SOC-Arm randomisiert waren, konnten unmittelbar eine allogene SZT erhalten oder mit der Konsolidierungschemotherapie fortfahren.

Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Informationen zu Demographie und Charakteristika finden sich in Tabelle 14.

Siehe Tabelle 14

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten, die MRD-negativ waren. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das rezidivfreie Überleben (RFS) bei Patienten, die MRD-negativ waren, sowie OS und RFS bei Patienten, die MRD-positiv waren.

Die Studie zeigte eine Verbesserung des OS und des RFS. Die stratifizierten Hazard Ratios und Kaplan-Meier-Schätzwerte für OS und RFS bei Patienten, die MRD-negativ waren, bei Patienten, die MRD-positiv waren, und kombiniert bei allen Patienten, unabhängig vom MRD-Status, sind in Tabelle 15 auf Seite 18 aufgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten, die MRD-negativ waren, ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve des OS kombiniert bei allen Patienten, unabhängig vom MRD-Status, ist in Abbildung 4 dargestellt.

Siehe Abbildungen 3 und 4 auf Seite 17 und Tabelle 15 auf Seite 18

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei pädiatrischen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL in zwei offenen Studien untersucht: einer einarmigen Studie der Phase I/II (MT103-205) und einer randomisierten, kontrollierten Studie der Phase III (20120215).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO im Vergleich zu einer Konsolidierungschemotherapie nach Therapiestandard (*Standard of care*, SOC) wurden

Tabelle 14: Demographie und Charakteristika (E1910)

Charakteristika	BLINCYTO-Arm (N = 152)		SOC-Arm[a] (N = 134)	
	MRD-positiv (N = 40)	MRD-negativ (N = 112)	MRD-positiv (N = 22)	MRD-negativ (N = 112)
Alter				
Mittel, Jahre (min., max.)	49,6 (30; 69)		50,2 (30; 70)	
Männlich, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	

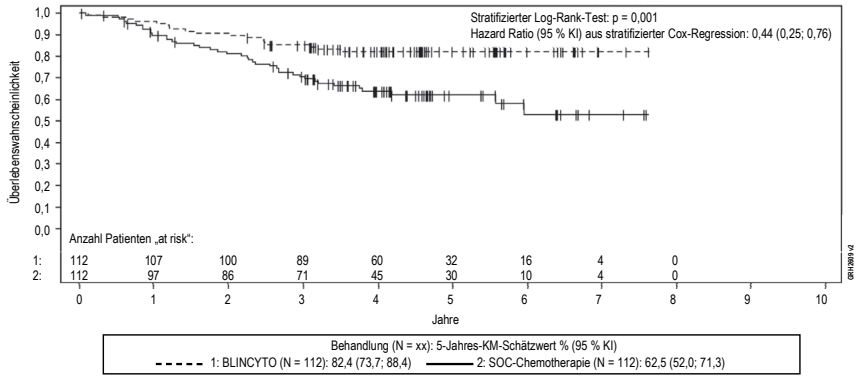
Fortsetzung der Tabelle 14 auf Seite 17

Fortsetzung der Tabelle 14

Charakteristika	BLINCYTO-Arm (N = 152)		SOC-Arm[a] (N = 134)	
	MRD-positiv (N = 40)	MRD-negativ (N = 112)	MRD-positiv (N = 22)	MRD-negativ (N = 112)
Ethnizität, n (%)				
Indigene Amerikaner oder indigene Alaskaner	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiaten	4 (2,6)		2 (1,5)	
Schwarze (oder Afro-amerikaner)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanoamerikaner (oder Lateinamerikaner)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Indigene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,7)		0 (0,0)	
Kaukasier	117 (77,0)		110 (82,1)	
Allogene SZT[b] erhalten, n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Mittlere Anzahl von BLINCYTO-Zyklen bei Patienten mit einer allogenen SZT[b], n (Zyklen)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Mittlere Anzahl von BLINCYTO-Zyklen bei Patienten ohne allogene SZT[b], n (Zyklen)	21 (2,90)	89 (3,30)		

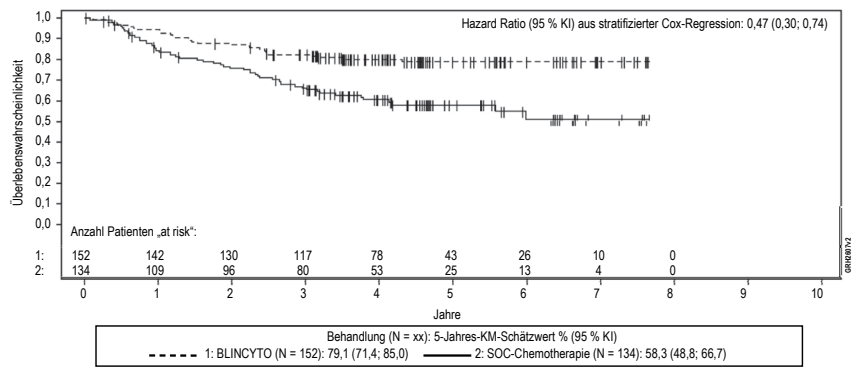
[a] SOC = *Standard of care* (Therapiestandard).
[b] allogene SZT = allogene Stammzelltransplantation.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren (vor Beginn der Konsolidierung) (E1910)



SOC = Therapiestandard, KM = Kaplan-Meier, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten im Analysedatensatz, Zensierung durch senkrechten Balken angegeben.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Kombination der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-positiv oder MRD-negativ waren (vor Beginn der Konsolidierung) (E1910)



SOC = Therapiestandard, KM = Kaplan-Meier, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten im Analysedatensatz, Zensierung durch senkrechten Balken angegeben.

in einer randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Studie (20120215) untersucht. Die Patienten waren zwischen 28 Tage und 18 Jahre alt, hatten ein Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL und wiesen < 25 % Blasten im Knochenmark auf. Hochrisiko-Patienten wurden gemäß den IntReALL-Kriterien definiert. Patienten mit klinisch relevanten, behandlungsbedürftigen Erkrankungen des ZNS (z. B. instabile Epilepsie) oder Hinweisen auf einen aktuellen Befall des ZNS durch die ALL wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungschemotherapie in die Studie aufgenommen und randomisiert.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, um BLINCYTO oder einen dritten Block einer SOC-Konsolidierungschemotherapie (Hochrisiko-Konsolidierung 3, HC3) zu erhalten. Die Patienten im BLINCYTO-Arm erhielten einen Zyklus BLINCYTO als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von 15 µg/m²/Tag über 4 Wochen (die Höchstdosis durfte 28 µg/Tag nicht überschreiten). Dosisanpassungen waren im Falle von Nebenwirkungen möglich. Die Randomisierung wurde nach Alter (< 1 Jahr, 1 bis 9 Jahre und > 9 Jahre), Knochenmarkstatus am Ende des zweiten Blocks der Konsolidierungschemotherapie und MRD-Status am Ende der Induktion (Blasten < 5 % mit einem MRD-Wert < 10^{-3}, Blasten < 5 % mit einem MRD-Wert ≥ 10^{-3} und Blasten ≥ 5 % und < 25 %) stratifiziert. Demographie und Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Armen ausgewogen (siehe Tabelle 16 auf Seite 19). Keiner der Patienten hatte zuvor eine HSZT erhalten.

Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS). In der Studie wurde bei Patienten, die mit BLINCYTO behandelt wurden, im Vergleich zu jenen, die eine SOC-Konsolidierungschemotherapie erhielten, eine statistisch signifikante Verbesserung des EFS nachgewiesen. Die Behandlungseffekte in den Subgruppen (z. B. Alter, Tumorlast/MRD-Status, Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv) waren im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation. Die Wirksamkeitsergebnisse der Primäranalyse der Studie 20120215 sind in Abbildung 5 auf Seite 19 und Tabelle 17 auf Seite 20 dargestellt.

Insgesamt betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für das EFS 51,9 Monate (95 % KI: 47,2; 62,1). Bei Patienten, die die SOC-Konsolidierungschemotherapie (HC3) erhielten, betrug der 5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert des EFS 27,6 % (95 % KI: 16,2; 40,3) im Vergleich zu 57,8 % (95 % KI: 42,5; 70,4) bei Patienten, die BLINCYTO erhielten. Die Hazard Ratio (95 % KI) betrug 0,35 (0,20; 0,61).

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das OS betrug in der Gesamtpopulation 55,2 Monate und war in den Behandlungsarmen ähnlich. Der 5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert des OS betrug 41,4 % (95 % KI: 26,3 bis 55,9) im Chemotherapie-Arm

Tabelle 15: Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben bei MRD-negativen und MRD-positiven Patienten (E1910)

	BLINCYTO-Arm	SOC-Arm
MRD-negativ		
Anzahl Patienten	112	112
Mediane Nachbeobachtungszeit (Jahre)[a,b]	4,5	4,5
Gesamtüberleben		
5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert (%) [95 % KI]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Hazard Ratio [95 % KI][c]	0,44 [0,25; 0,76]	
p-Wert	0,003	
Rezidivfreies Überleben		
5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert (%) [95 % KI]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Hazard Ratio [95 % KI][d]	0,53 [0,32; 0,88]	
MRD-positiv		
Anzahl Patienten	40	22
Mediane Nachbeobachtungszeit (Jahre)[e,b]	4,6	5,0
Gesamtüberleben		
5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert (%) [95 % KI]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Hazard Ratio [95 % KI][f]	0,40 [0,14; 1,12]	
Rezidivfreies Überleben		
5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert (%) [95 % KI]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Hazard Ratio [95 % KI][g]	0,37 [0,13; 1,03]	
MRD-negativ und MRD-positiv kombiniert		
Anzahl Patienten	152	134
Mediane Nachbeobachtungszeit (Jahre)[a,b,e]	4,5	4,5
Gesamtüberleben		
5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert (%) [95 % KI]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Hazard Ratio [95 % KI][f]	0,47 [0,30; 0,74]	
Rezidivfreies Überleben		
5-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzwert (%) [95 % KI]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Hazard Ratio [95 % KI][g]	0,53 [0,35; 0,81]	

Der vollständige Analysedatensatz enthält alle randomisierten oder zugewiesenen Patienten, die zentral nach der Induktions- und der Intensivierungschemotherapie als MRD-negativ oder MRD-positiv beurteilt wurden. KI = Konfidenzintervall. Das rezidivfreie Überleben (RFS) wird vom Zeitpunkt der Randomisierung oder Registrierung bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache berechnet. Das Gesamtüberleben (OS) wird vom Zeitpunkt der Randomisierung oder Registrierung bis zum Tod jeglicher Ursache berechnet.
MRD-positiv ist definiert als MRD-Wert ≥ 1×10^{-4}, und MRD-negativ ist definiert als MRD-Wert < 1×10^{-4}.

[a] Jahre werden berechnet als Tage vom Randomisierungsdatum bis zum Datum des Ereignisses/der Zensierung, geteilt durch 365,25.

[b] Die Zeit bis zur Zensierung misst die Nachbeobachtungszeit, berechnet durch Umkehr der Statusindikatoren für zensiert und Ereignisse.

[c] Die Schätzwerte der Hazard Ratios werden aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell erhalten. Eine Hazard Ratio von < 1,0 bedeutet eine geringere durchschnittliche Todesrate und ein längeres Überleben für Patienten im BLINCYTO-Arm gegenüber Patienten im SOC-Arm.

[d] Die Schätzwerte der Hazard Ratios werden aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell erhalten. Eine Hazard Ratio von < 1,0 bedeutet eine geringere durchschnittliche Ereignisrate und ein längeres rezidivfreies Überleben für Patienten im BLINCYTO-Arm gegenüber Patienten im SOC-Arm.

[e] Jahre werden berechnet als Tage vom Randomisierungs- oder Registrierungsdatum bis zum Datum des Ereignisses/der Zensierung, geteilt durch 365,25.

[f] Die Schätzwerte der Hazard Ratios werden aus einem stratifizierten Cox *proportional hazards model* erhalten. Eine Hazard Ratio von < 1,0 bedeutet eine geringere durchschnittliche Todesrate und ein längeres Überleben für Patienten im BLINCYTO-Arm gegenüber Patienten im SOC-Arm.

[g] Die Schätzwerte der Hazard Ratios werden aus einem stratifizierten Cox *proportional hazards model* erhalten. Eine Hazard Ratio von < 1,0 bedeutet eine geringere durchschnittliche Ereignisrate und ein längeres rezidivfreies Überleben für Patienten im BLINCYTO-Arm gegenüber Patienten im SOC-Arm.

(HC3) und 78,4 % (95 % KI: 64,2 bis 87,4) im BLINCYTO-Arm. Die Hazard Ratio (95 % KI) betrug 0,33 (0,16; 0,66). Die mediane Zeit bis zur Transplantation betrug 1,7 Monate (Bereich: 1 bis 4 Monate) im HC3-Arm und 1,9 Monate (Bereich: 1 bis 3 Monate) im BLINCYTO-Arm.

Eine numerisch höhere Inzidenz von alloHSZT nach Studienbeginn wurde im BLINCYTO-Arm im Vergleich zum HC3-Arm berichtet; 82,5 % der Patienten (47 von 57) im HC3-Arm und 94,4 % der Patienten (51 von 54) im BLINCYTO-Arm. Im HC3-Arm erhielten 39 von 57 Patienten (68,4 %) in kompletter Remission eine Transplantation, wohingegen im BLINCYTO-Arm 51 von 54 Patienten (94,4 %) in kompletter Remission eine Transplantation erhielten.

Die Mortalitätsraten betrugen 100 Tage nach der Transplantation 3,9 % (95 % KI: 1,0 bis 14,8) im BLINCYTO-Arm und 5,1 % (95 % KI: 1,3 bis 19,0) im Chemotherapie-Arm (HC3). Die mediane Kaplan-Meier-Zeit bis zum Tod betrug 1 558,0 Tage im HC3-Arm (95 % KI: 431,0 Tage bis NB) und wurde im Blinatumomab-Arm nicht erreicht (95 % KI: NB; NB).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden ferner in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie mit 93 pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv, jegliches Knochenmarkrezidiv nach allogener HSZT oder Refraktärität gegenüber anderen Behandlungen sowie mit > 25 % Blasten im Knochenmark) (MT103-205) beurteilt. Die Studie bestand aus zwei Teilen, einem Dosisfindungsteil zur 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 µg/m²/Tag untersucht. Die empfohlene Dosis für den Pharmakokinetik (PK)-Erweiterungs- und Wirksamkeitsteil der Studie wurde bestimmt als 5 µg/m²/Tag an Tag 1–7 und 15 µg/m²/Tag an Tag 8–28 für Zyklus 1 sowie 15 µg/m²/Tag an Tag 1–28 für die nachfolgenden Zyklen. Im Fall von Nebenwirkungen war eine Dosisanpassung möglich. Patienten, die auf BLINCYTO ansprachen, aber später rezidivierten, hatten die Möglichkeit, erneut mit BLINCYTO behandelt zu werden.

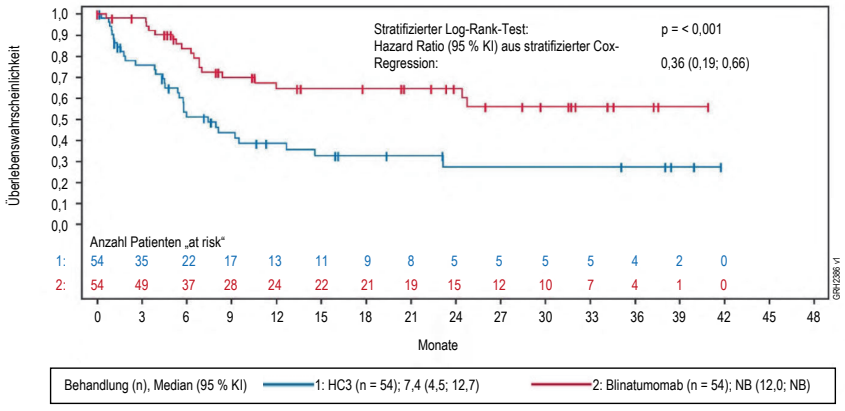
Die behandelte Population (im Dosisfindungsteil, dem PK-Erweiterungs- und Wirksamkeitsteil) umfasste 70 Patienten, die mindestens 1 Infusion der empfohlenen Dosis BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl von Behandlungszyklen betrug 1,5. Das mediane Alter der behandelten Patienten lag bei 8 Jahren (Bereich: 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 (≥ 50 % leukämische Blasten im Knochenmark) mit einem Median von 75,5 % Blasten im Knochenmark.

Tabelle 16: Demographie und Merkmale am Studienbeginn in der Studie 20120215

Merkmal	BLINCYTO (n = 54)	SOC-Chemotherapie (n = 54)
Alter, n (%)		
< 1 Jahr	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis 9 Jahre	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 bis 18 Jahre	15 (27,8)	16 (29,6)
Männlich, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Ethnizität, n (%)		
Indigene Amerikaner oder indigene Alaskaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiaten	1 (1,9)	3 (5,6)
Schwarze (oder Afroamerikaner)	0 (0,0)	3 (5,6)
Indigene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	3 (5,6)	5 (9,3)
Kaukasier	50 (92,6)	43 (79,6)
Auftreten und Art einer eventuellen Genmutation, n (%)		
Nein	34 (63,0)	29 (53,7)
Ja	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL rearrangiert	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	9 (16,7)	10 (18,5)
Extramedulläre Erkrankung bei Rezidiv, n (%)		
Nein	44 (81,5)	40 (74,1)
Ja	10 (18,5)	14 (25,9)
Zytomorphologie, n (%)		
Blasten < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasten ≥ 5 % und < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasten ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD-PCR-Wert, n (%)		
≥ 10^{-4}	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10^{-4}	20 (37,0)	22 (40,7)
Zeit ab Erstdiagnose bis zum Rezidiv (Monat), n (%)		
< 18 Monate	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 Monate und ≤ 30 Monate	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 Monate	3 (5,6)	4 (7,4)

N = Anzahl Patienten im Analysedatensatz; n = Anzahl Patienten mit beobachteten Daten; MRD = minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*); PCR = Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens



KI = Konfidenzintervall; HC3 = Hochrisiko-Konsolidierung 3; n = Anzahl Patienten im Analysedatensatz; NE = nicht auswertbar.

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 40,0 % (4/10), für Patienten zwischen 2 und 6 Jahren bei 30,0 % (6/20) und für Patienten zwischen 7 und 17 Jahren bei 25,0 % (10/40). Drei 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 Nebenwirkungen war ähnlich den in der gesamten pädiatrischen Population beobachteten. Siehe Tabelle 18 auf Seite 20 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 rezidivierter oder refraktärer ALL lag die mittlere (SD) C_{ss} bei 228 (356) pg/ml bzw. bei 616 (537) pg/ml. Die Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL war vergleichbar mit der von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL. Die Pharmakokinetik von Blinatumomab in der Konsolidierungstherapie bei Erwachsenen mit B-Zell-Vorläufer-ALL, einschließlich Patienten mit neu diagnostizierter ALL und mit Erstrezidiv einer ALL, war vergleichbar mit der von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL.

Verteilung

Das geschätzte mittlere (standard deviation, SD) Verteilungsvolumen, welches auf der terminalen Phase (V_z) beruht, lag bei 5,27 (4,37) 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.

Tabelle 17: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL (20120215)

	BLINCYTO (n = 54)	SOC-Chemotherapie (n = 54)
Ereignisfreies Überleben[a]		
Ereignisse (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Median, Monate [95 % KI]	NB[b] [12,0; NB[b]]	7,4 [4,5; 12,7]
Hazard Ratio [95 % KI][c]	0,36 [0,19; 0,66]	
p-Wert[d]	< 0,001	
Gesamtüberleben		
Anzahl Todesfälle (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-Monats-Schätzung (%) [95 % KI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Hazard Ratio [95 % KI][c,d]	0,43 [0,18; 1,01]	
p-Wert[e,f]	0,047	
MRD-Ansprechen[g]		
Anzahl Patienten mit MRD-Ansprechen, n1/n2[h] (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % KI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-Wert[f,i]	< 0,001	

Anmerkung: Wirksamkeitsergebnisse der Primäranalyse (Stichtag 17. Juli 2019).

[a] EFS-Zeit wurde berechnet vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datum eines Rezidivs oder einer Tumorlast von ≥ 5 % und < 25 % Blasten, nachdem eine komplette Remission (*complete remission*, CR), Nicht-Erreichen einer CR bei Therapieende, ein zweiter Primärtumor oder Tod jeglicher Ursache eingetreten war, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.

[b] NB = nicht bestimmbar.

[c] Basierend auf stratifiziertem Cox-Modell.

[d] Die aktualisierte Hazard Ratio für das OS (Stichtag 14. September 2020) betrug 0,33 (95 % KI: 0,15 bis 0,72).

[e] Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

[f] Endpunkt nicht formell getestet. Der p-Wert wurde nicht hinsichtlich Multiplizität korrigiert.

[g] MRD-Ansprechen (minimale Resterkrankung, *minimum residual disease*, MRD) war definiert als MRD durch PCR < 1×10^{-4}.

[h] n1: Anzahl der Patienten, die ein MRD-Ansprechen erreichten und bei Studienbeginn einen MRD-Wert von ≥ 10^{-4} oder < 10^{-4} aufgewiesen hatten; n2: Anzahl der untersuchten Patienten.

[i] Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Tabelle 18: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von < 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (MT103-205)

	N = 70
CR[a]/CRh*[b], 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*[c], 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 %]

[a] 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.

[b] 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.

[c] Vollständiges MRD-Ansprechen. Kein nachweisbares Signal für leukämische Zellen bei PCR oder bei Durchflusszytometrie.

[d] 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.

[e] Rezidiv wurde definiert als hämatologisches Rezidiv (mehr als 25 % Blasten im Knochenmark nach CR) oder extramedulläres Rezidiv.

[f] Nur Patienten mit HSZT in CR/CRh*-Remission (ohne Anwendung anderer antileukämischer Wirkstoffe vor der HSZT) sind eingeschlossen.

Elimination

Die geschätzte mittlere (SD) systemische Clearance bei Patienten, die Blinatumomab in klinischen Studien erhielten, lag bei intravenöser Dauerinfusion bei 3,10 (2,94) l/h. Die mittlere (SD) Halbwertszeit lag bei 2,20 (1,34) Stunden. Eine vernachlässigbare Menge an Blinatumomab wurde bei den getesteten klinischen Dosen über den Urin ausgeschieden.

Besondere Populationen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Blinatumomab bezüglich Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität, Philadelphia-Chromosom-Status oder leichter (Gesamtbilirubin ≤ Obergrenze des Normalwertes (upper limit of normal) [ULN] und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × ULN und beliebiger AST-Wert) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebiger AST-Wert) beobachtet. Die Körperoberfläche (0,4 bis 2,9 m^2) hatte einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab, was für eine KOF-basierte Dosierung bei Patienten mit einem Gewicht < 45 kg spricht.

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. Da allerdings eine höhere Variabilität unter den Patienten festgestellt wurde (Variationskoeffizient, Vk [*coefficient of variation*, CV] % bis zu 98,4 %) und die Clearance-Werte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Wesentlichen innerhalb des Bereiches lagen, der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde, wird kein klinisch relevanter Einfluss der Nierenfunktion auf das klinische Ergebnis erwartet. Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit Blinatumomab zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Clearance von Blinatumomab wurde mittels pharmakokinetischer Populationsanalyse bei Patienten mit leichter bis mäßiger hepatischer Dysfunktion im Vergleich zu einer normalen hepatischen Funktion gemäß den von der Arbeitsgruppe für Organdysfunktion des National Cancer Institute (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*) definierten Kriterien beurteilt. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Blinatumomab zwischen Patienten mit leichter bis mäßiger hepatischer Dysfunktion und Patienten mit normaler Funktion beobachtet. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab wurde nicht untersucht.

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 von 5 und 15 µg/m²/Tag zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer-ALL betrugen die mittleren Werte (SD) der „Steady-State"-Konzentration (C_{ss}) 162 (179) bzw. 533 (392) pg/ml. Die geschätzten mittleren Werte (SD) des Verteilungsvolumens (V_z), der Clearance (CL) und der terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2,z}$) betrugen 4,14 (3,32) l/m², 1,65 (1,62) l/h/m² bzw. 2,14 (1,44) Stunden.

Die Pharmakokinetik von Blinatumomab in der Konsolidierungstherapie bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL, einschließlich Patienten mit Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL, war vergleichbar mit der von pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL.

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 embryo-fetalen 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 (E 433)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösung (Stabilisator)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)
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 zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung 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.

Andere Anweisungen

- BLINCYTO ist mit Infusionsbeuteln/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylenvinylacetat (EVA) kompatibel.
- Nach Beendigung der Infusion ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung der Infusionslösung

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-Bindungskapazität.
  - o Stellen Sie sicher, dass die Schläuche mit der Infusionspumpe kompatibel sind.

Rekonstituieren Sie BLINCYTO mit Wasser für Injektionszwecke. Rekonstituieren Sie die BLINCYTO-Durchstechflaschen nicht mit der Lösung (Stabilisator).

Verwenden Sie zur Befüllung des intravenösen Schlauches nur die Lösung in dem Beutel, der die FERTIG zubereitete BLINCYTO-Infusionslösung enthält. Befüllen Sie diesen nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.

Rekonstitution von BLINCYTO

1. Bestimmen Sie die Anzahl der BLINCYTO-Durchstechflaschen, die für eine bestimmte Dosis und Infusionsdauer jeweils benötigt werden.
2. 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 an der Wand der BLINCYTO-Durchstechflasche herunterlaufen, geben Sie es nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
   - **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 mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
3. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden.
   - **Nicht schütteln.**
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Vorbereitung des Infusionsbeutels 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.**

Vorbereitung des BLINCYTO-Infusionsbeutels

Überprüfen Sie die verschriebene Dosis und Infusionsdauer für jeden BLINCYTO-Infusionsbeutel. Um Fehler zu minimieren, **verwenden Sie zur Vorbereitung des BLINCYTO-Infusionsbeutels die spezifischen Volumina, die in den Tabellen 19 und 20 angegeben sind**.

- *Tabelle 19 für Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr*
- *Tabelle 20 für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg*

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 restliche Lösung (Stabilisator).
3. Übertragen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten BLINCYTO-Lösung aseptisch mit einer Spritze in den Infusionsbeutel, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung und

Tabelle 19: 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) (fixes Volumen für eine Infusionsdauer von 24, 48, 72 und 96 Stunden)	5,5 ml

Infusionsdauer	**Dosis**	**Infusionsrate**	**Rekonstituiertes BLINCYTO**	
			Volumen	**Durchstechflaschen**
24 Stunden	9 µg/Tag	10 ml/Stunde	0,83 ml	1
	28 µg/Tag	10 ml/Stunde	2,6 ml	1
48 Stunden	9 µg/Tag	5 ml/Stunde	1,7 ml	1
	28 µg/Tag	5 ml/Stunde	5,2 ml	2
72 Stunden	9 µg/Tag	3,3 ml/Stunde	2,5 ml	1
	28 µg/Tag	3,3 ml/Stunde	8 ml	3
96 Stunden	9 µg/Tag	2,5 ml/Stunde	3,3 ml	2
	28 µg/Tag	2,5 ml/Stunde	10,7 ml	4

Tabelle 20: 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

9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung (Ausgangsvolumen)	250 ml (übliches Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml)
Lösung (Stabilisator) (fixes Volumen für eine Infusionsdauer von 24, 48, 72 und 96 Stunden)	5,5 ml

Infusionsdauer	**Dosis**	**Infusionsrate**	**KOF (m^2)***	**Rekonstituiertes BLINCYTO**	
				Volumen	**Durchstechflaschen**
24 Stunden	5 µg/m^2/Tag	10 ml/Stunde	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 Stunden	15 µg/m^2/Tag	10 ml/Stunde	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1,0 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Fortsetzung der Tabelle 20 auf Seite 23

die Lösung (Stabilisator) enthält. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden.
- Angaben zum spezifischen Volumen an rekonstituiertem BLINCYTO für Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr sind in Tabelle 19 zu finden.
- Angaben zum spezifischen Volumen an rekonstituiertem BLINCYTO für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis) sind in Tabelle 20 zu finden.
- Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit nicht verwendeter rekonstituierter BLINCYTO-Lösung.

4. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel. Dies ist insbesondere wichtig bei Verwendung einer ambulanten Infusionspumpe.
5. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an dem Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm-In-Line-Filter an. Stellen Sie sicher, dass die intravenösen Schläuche mit der Infusionspumpe kompatibel sind.
6. **Befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung nur mit der Lösung aus dem Beutel, der die FERTIG zubereitete BLINCYTO-Infusionslösung enthält.**
7. Kühl 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

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: 9. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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).

Fortsetzung der Tabelle 20

9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung (Ausgangsvolumen)				250 ml (übliches Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml)	
Lösung (Stabilisator) (fixes Volumen für eine Infusionsdauer von 24, 48, 72 und 96 Stunden)				5,5 ml	
Infusionsdauer	**Dosis**	**Infusionsrate**	**KOF (m²)***	**Rekonstituiertes BLINCYTO**	
				Volumen	**Durchstechflaschen**
48 Stunden	5 µg/m²/Tag	5 ml/Stunde	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1,0 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 Stunden	15 µg/m²/Tag	5 ml/Stunde	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1
72 Stunden	5 µg/m²/Tag	3,3 ml/Stunde	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1,0 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 Stunden	15 µg/m²/Tag	3,3 ml/Stunde	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Fortsetzung der Tabelle 20 auf Seite 24

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 beauflagte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte für BLINCYTO kann über folgende Internetseite bezogen werden: www.rm.amgen.de/blincyto/

Fortsetzung der Tabelle 20

9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung (Ausgangsvolumen)				250 ml (übliches Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml)	
Lösung (Stabilisator) (fixes Volumen für eine Infusionsdauer von 24, 48, 72 und 96 Stunden)				5,5 ml	
Infusionsdauer	**Dosis**	**Infusionsrate**	**KOF (m^2)***	**Rekonstituiertes BLINCYTO**	
				Volumen	**Durchstechflaschen**
96 Stunden	5 µg/m^2/Tag	2,5 ml/Stunde	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 Stunden	15 µg/m^2/Tag	2,5 ml/Stunde	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

KOF = Körperoberfläche
* Die Sicherheit der Anwendung von BLINCYTO bei einer KOF von weniger als 0,4 m^2 wurde nicht nachgewiesen.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt