

EHA & EBMT Kongresse 2024 Highlights zu Blinatumomab

AMGEN

Diese Präsentation ist urheberrechtlich geschützt durch Amgen GmbH.
Amgen GmbH stellt dieses Präsentationsmaterial für Angehörige des medizinischen Fachkreises mit Zugang zur Oncology Horizons Webseite zur Verfügung. Es dient ausschließlich zur eigenen Verwendung und darf nicht an Dritte weitergeleitet werden. Es dürfen keine inhaltlichen Änderungen vorgenommen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

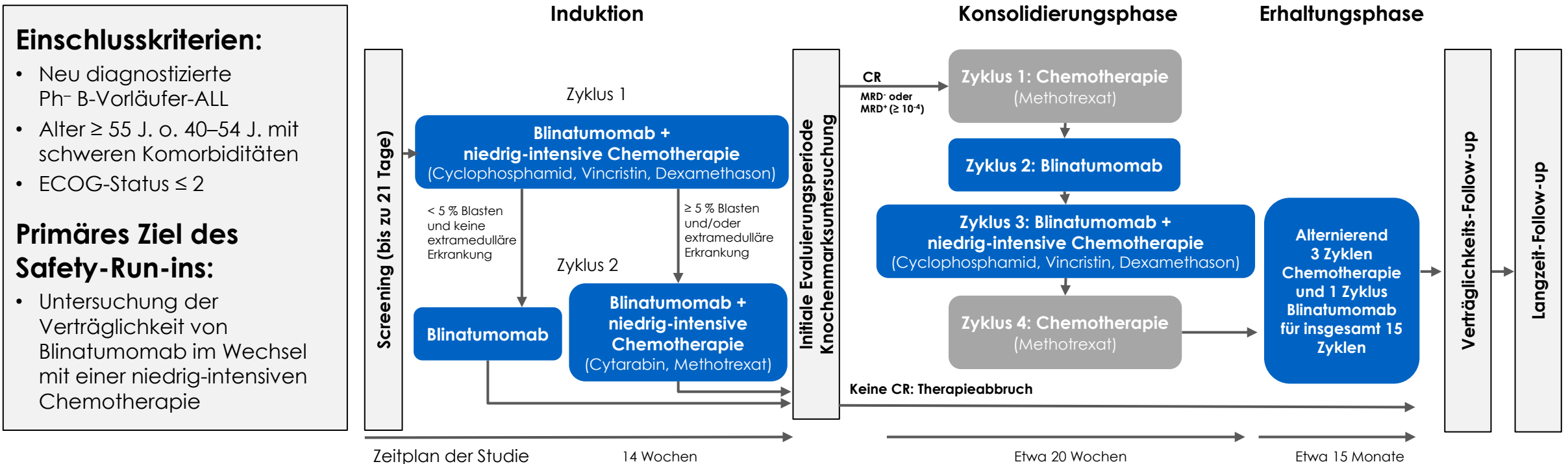
- **EHA 2024**
- **GOLDEN GATE-Studie**
Blinatumomab im Wechsel mit niedrig-intensiver Chemotherapie bei älteren Patient:innen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer B-ALL
- **HOVON 146-Studie**
Blinatumomab in Vorphase & Konsolidierung bei neu diagnostizierter B-ALL
- **ALLTogether1 Down-Syndrom-Studie**
Blinatumomab zur Erstlinientherapie einer B-ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Down-Syndrom und mittlerem und hohem Risiko: Erste Ergebnisse
- **EBMT 2024**
- **Real world Ergebnisse**
Blinatumomab vor allogener Stammzelltransplantation bei Kindern mit r/r B-ALL

EHA 2024

GOLDEN GATE-Studie

Blinatumomab im Wechsel mit niedrig-intensiver Chemotherapie bei älteren Patient:innen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer B-ALL

Studiendesign (Safety Run-in-Phase):



 = Zyklen mit Blinatumomab (insg. bis zu 7 Zyklen)

Jeder Zyklus dauerte 35 Tage und bestand aus einer 28-tägigen Blinatumomab-Infusion, gefolgt von einem 7-tägigen behandlungsfreien Intervall an den Tagen 29–35. Die Blinatumomab-Dosierung während des Induktionszyklus 1 (C1) und Zyklus 2 (C2, wenn in C1 nicht angesprochen wurde) betrug 9 µg/Tag (5 µg/m²/Tag für Patient:innen < 45 kg) für die Tage 1–4 und 28 µg/Tag (15 µg/m²/Tag für Patient:innen < 45 kg) für Tage 5–28. Für Induktion C2 (bei Ansprechen in Induktion C1), Konsolidierungs- und Erhaltungszyklen betrug die Blinatumomab-Dosis 28 µg/Tag (15 µg/m²/Tag für Patient:innen < 45 kg) für Tage 1–28.

CR: komplette Remission; MRD: minimale Resterkrankung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ.

GOLDEN GATE-Studie

Ergebnisse

Patientencharakteristika

- 14 Patient:innen (9 Frauen, 5 Männer)
- Medianes Alter: 70 J. (Bereich 57–78 J.)
 - 7 Pat. (50,0 %) \geq 70 Jahre
- Blasten im Knochenmark \geq 50 %: 10 Pat. (71,4 %)

Therapiestatus zum Zeitpunkt des Data-Cut-Offs:

- Med. Dauer auf Therapie: 6,7 Monate (Spanne 0,2–20,1 Monate)
 - 14 Pat. starteten Induktion 1
 - 13 Pat. schlossen Induktion 2 ab
 - 11 Pat. schlossen Konsolidierung 1 ab
 - 5 Pat. schlossen Konsolidierung 4 ab
 - 6 Pat. starteten die Erhaltungstherapie
 - 2 Pat. schlossen Erhaltungszyklus 11 ab

Verträglichkeit:

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Patient:innen (n = 14)
UE Grad \geq 3, n (%)	12 (85,7 %)
Schwerwiegende UE, n (%)	8 (57,1 %)

- **6 Patient:innen** hatten **Blinatumomab-assoziierte neurologische unerwünschte Ereignisse vom Grad 1 oder 2**; alle bis auf ein Ereignis waren **reversibel**. Kein/e Patient:in hat Blinatumomab aufgrund einer neurologischen Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt.
- Es gab **kein Blinatumomab-assoziiertes Zytokin-freisetzungssyndrom oder neurologisches UE vom Grad \geq 3**.
- Es gab **keine therapiebedingten Todesfälle**.
- Alle UE Grad 4 waren hämatologischer Art.

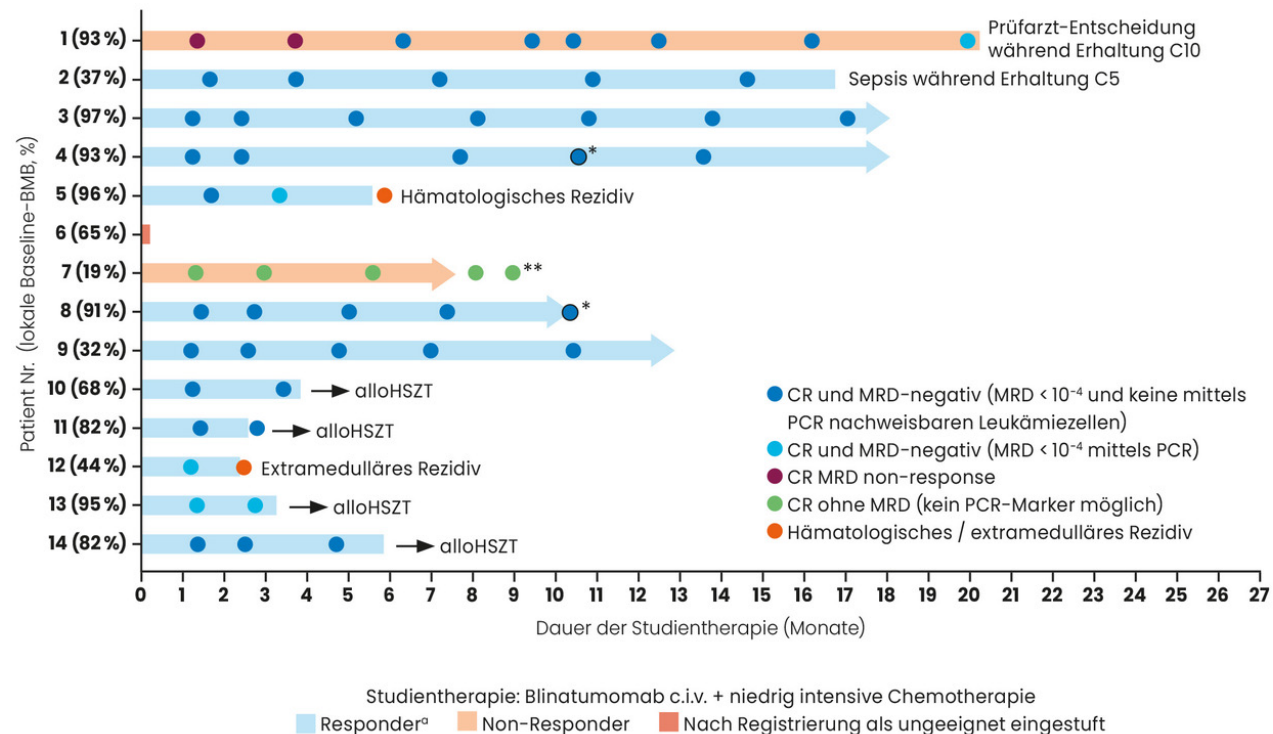
GOLDEN GATE-Studie

Ergebnisse

Therapieansprechen in Woche 14 (nach Ind. 1 & 2):

- **CR-Rate 92,9 %** (13 von 14 Pat.)
 - davon **MRD-negativ: 84,6 %** (11 Pat.)
- 9 Patient:innen beendeten die Behandlung:
 - 6 Pat. waren MRD-negativ ($< 10^{-4}$): davon wurden 4 Pat. allogene transplantiert, 1 Pat. brach die Erhaltungstherapie in Zyklus 5 aufgrund einer Sepsis im Zusammenhang mit der Chemotherapie ab, 1 Pat. brach die Erhaltungstherapie in Zyklus 10 gemäß der Entscheidung des Prüfarztes ab
 - 2 Pat. rezidierten (1 hämatol. und 1 extramedulläres Rezidiv)
 - 1 Pat. wurde nach Studieneinschluss als nicht teilnahmeberechtigt eingestuft.

Therapieansprechen (Swimmer Plot):



^a Responder: Komplette Remission mindestens einmal während der Studientherapie.

* Zentrale PCR-Ergebnisse waren CR und MRD-negativ ($< 10^{-4}$ und keine Leukämiezellen nachweisbar), aber der Eintrag des lokalen Prüfcentrums zum Zeitpunkt der Datenbank-Zwischenerfassung vom 17. 11.2023 war CR mit nicht auswertbarer MRD. Das Zentrum hat den Eintrag in der Datenbank mittlerweile korrigiert.

** Daten zur Protokolltherapie wurden erst nach der Datenbank-Zwischenerfassung vom 17.11.2023 eingetragen.

Abkürzungen: alloHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; BMB = Knochenmarkblasten; CR = komplette Remission; c.i.v. = kontinuierliche intravenöse Infusion; MRD = minimale Restkrankung.

→ Der Patient befindet sich nach wie vor in Therapie.

GOLDEN GATE-Studie

Fazit

Schlussfolgerungen:

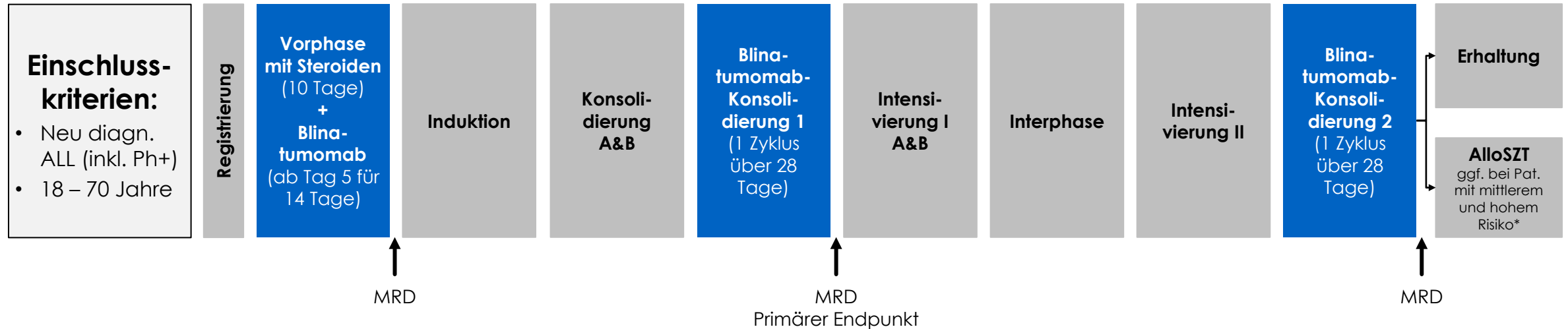
- Das Therapieregime von **Blinatumomab im Wechsel mit niedrig-intensiver Chemotherapie bei älteren Erwachsenen**:
 - zeigte eine **akzeptable Verträglichkeit**. Es traten keine Todesfälle auf.
 - **war wirksam**, mit **93 % CR-Rate** und **79 % MRD-Ansprechen** am Ende der Induktion.
 - die Daten stützen das geplante Therapieschema für die randomisierte Phase der Studie.

HOVON 146-Studie

Blinatumomab in Vorphase & Konsolidierung bei neu diagnostizierter B-ALL

Studiendesign der Phase II-Studie:

- Pädiatrisch inspiriertes Chemotherapie-Protokoll (HOVON 100-Studie), unter Hinzunahme von 2,5 Zyklen Blinatumomab
- Dosisreduktion von Anthrazyklinen, MTX, Etoposid und PEG-ASP für Pt. ≥ 40 J.



Primärer Endpunkt: MRD-Negativitätsrate (gemessen mittels PCR, Cut-Off $< 10^{-4}$)

Sekundäre Endpunkte: komplette Remission (CR), ereignisfreies Überleben (EFS), Gesamtüberleben (OS), unerwünschte Ereignisse und therapieassoziierte Mortalität

HOVON 146-Studie

Blinatumomab in Vorphase & Konsolidierung bei neu diagnostizierter B-ALL

Ausgewählte Patientencharakteristika:

Ausgangsmerkmale der Patient:innen n (%) oder Median [Spanne]	Alle (n = 71)
Alter, Jahre	53 [18–70]
≤ 40	22 (31 %)
40–60	29 (41 %)
> 60	20 (28 %)
Anteil Knochenmark-Blasten	
≤ 50 %	4 (6 %)
> 50 %	62 (87 %)
Unbekannt	5 (7 %)
Karyotyp	
Ph+	26/71 (37 %)
KMT2A	2/67 (3 %)
Komplex	23/67 (34 %)
Hypodiploidie	5/67 (7 %)
Mind. 1 Risikofaktor	55 (77 %)

Verträglichkeit:

- 70 Patient:innen erhielten den gesamten ersten Blinatumomab-Zyklus in der Vorphase (davon 8 Pat. mit Unterbrechung).
- Ein CRS Grad 3 wurde während der Vorphase bei 15/71 (21 %) Pat. beobachtet, und ICANS Grad 3 bei 2/71 (3 %) Pat.
- 15 Patient:innen brachen die Behandlung vor der Blinatumomab-Konsolidierung 1 aufgrund von refraktärer Erkrankung (n=8), Toxizität (n=5) oder Tod (n=2) ab.

HOVON 146-Studie

Blinatumomab in Vorphase & Konsolidierung bei neu diagnostizierter B-ALL

Therapieansprechen	
Frühe CR nach Vorphase (Tag 20) davon MRD-negativ	58 % (41/71) 46 % (19/41)
CR-Rate nach Blinatumomab-Konsolidierung 1 davon MRD-negativ	95 % (56/59) 91 % (51/56)

Überleben (medianes Follow-up 43 Monate),
inkl. historischem Vergleich zu HOVON 100 (ohne Blinatumomab)

	4-J.-EFS	HOVON 100	4-J.-OS	HOVON 100
Alle (n=71)	57 %		76 %	
≤ 40 J.	61 %	61 %	86 %	74 %
> 40 J.	54 %	43 %	71 %	51 %
40 – 60 J.	64 %		86 %	
> 60 J.	40 %		50 %	
Ph+ ALL (n=26)	68 %		85 %	
Ph- ALL (n=45)	49 %		70 %	

EFS: ereignisfreies Überleben; Ph: Philadelphia-Chromosom; OS: Gesamtüberleben.

Weitere Ergebnisse:

- Kumulative Rezidivinzidenz: 13 %
- **Insgesamt starben 18 Pat. (25 %)**, davon:
 - 11 aufgrund Toxizität
 - 7 aufgrund ALL-Progress
- **26 Patient:innen** wurden **allogen transplantiert**
- **12 Patient:innen** erhielten eine **Erhaltungstherapie**

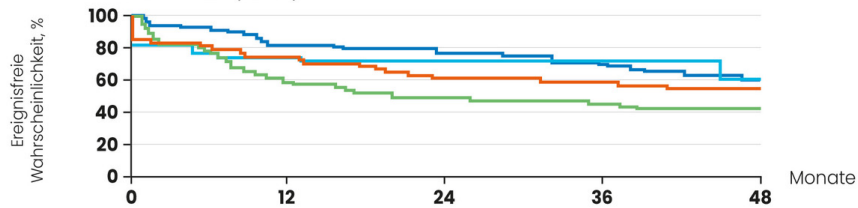
HOVON 146-Studie

Blinatumomab in Vorphase & Konsolidierung bei neu diagnostizierter B-ALL

Ereignisfreies- und Gesamtüberleben nach Alter und Ph-Status, jeweils im Vergleich zur Vorgängerstudie HOVON-100

A Ereignisfreies Überleben (EFS)

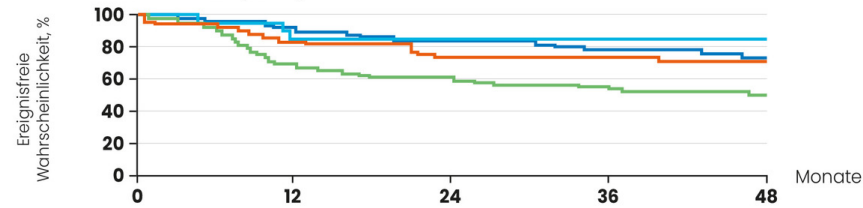
nach Alter (Jahre)



	0	12	24	36	48
H100 ≤40	79	64	60	54	44
H146 ≤40	22	16	16	14	3
H100 >40	87	52	42	39	34
H146 >40	49	37	29	27	9

B Gesamtüberleben (OS)

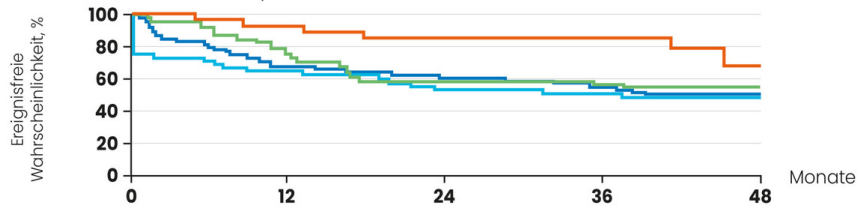
nach Alter (Jahre)



	0	12	24	36	48
H100 ≤40	79	70	65	60	52
H146 ≤40	22	19	19	17	3
H100 >40	87	59	52	48	40
H146 >40	49	41	35	33	11

C Ereignisfreies Überleben (EFS)

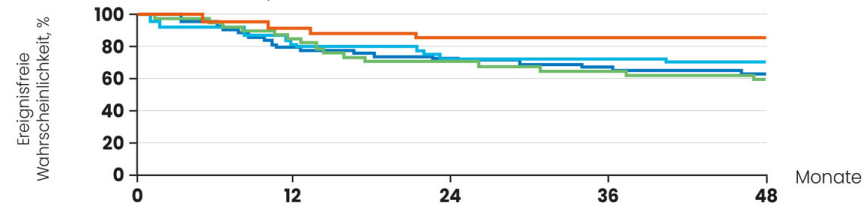
nach Philadelphia-Chromosom-Status



	0	12	24	36	48
H100 Ph-	120	82	74	66	55
H146 Ph-	45	29	24	22	8
H100 Ph+	38	28	22	21	19
H146 Ph+	26	24	21	19	4

D Gesamtüberleben (OS)

nach Philadelphia-Chromosom-Status



	0	12	24	36	48
H100 Ph-	120	92	85	78	67
H146 Ph-	45	36	33	31	10
H100 Ph+	38	31	26	24	21
H146 Ph+	26	24	21	19	4

HOVON 146-Studie

Blinatumomab in Vorphase & Konsolidierung bei neu diagnostizierter B-ALL

Schlussfolgerungen:

- Das **Hinzufügen von Blinatumomab zur Chemotherapie** in der **Vorphase** und zur **Konsolidierung** führte zu einer **Verbesserung des Outcomes** im Vergleich zur vorherigen HOVON 100-Studie bei Patient:innen mit neu diagnostizierter B-ALL, **insbesondere bei Patient:innen im Alter von über 40 Jahren.**
- Bei Patient:innen über 60 Jahren wurden mehr Nebenwirkungen beobachtet. Toxizitäten erforderten Anpassungen der Chemotherapie-Dosis, woraufhin keine weiteren signifikanten Sicherheitssignale mehr festgestellt wurden.
- Der **Ersatz der Chemotherapie durch Blinatumomab**, insbesondere bei **Ph+ und älteren Patient:innen**, ist ein **wichtiger nächster Schritt, der derzeit untersucht wird.**

ALLTogether1 Down-Syndrom-Studie

Blinatumomab zur Erstlinientherapie einer B-ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Down-Syndrom und mittlerem und hohem Risiko: Erste Ergebnisse

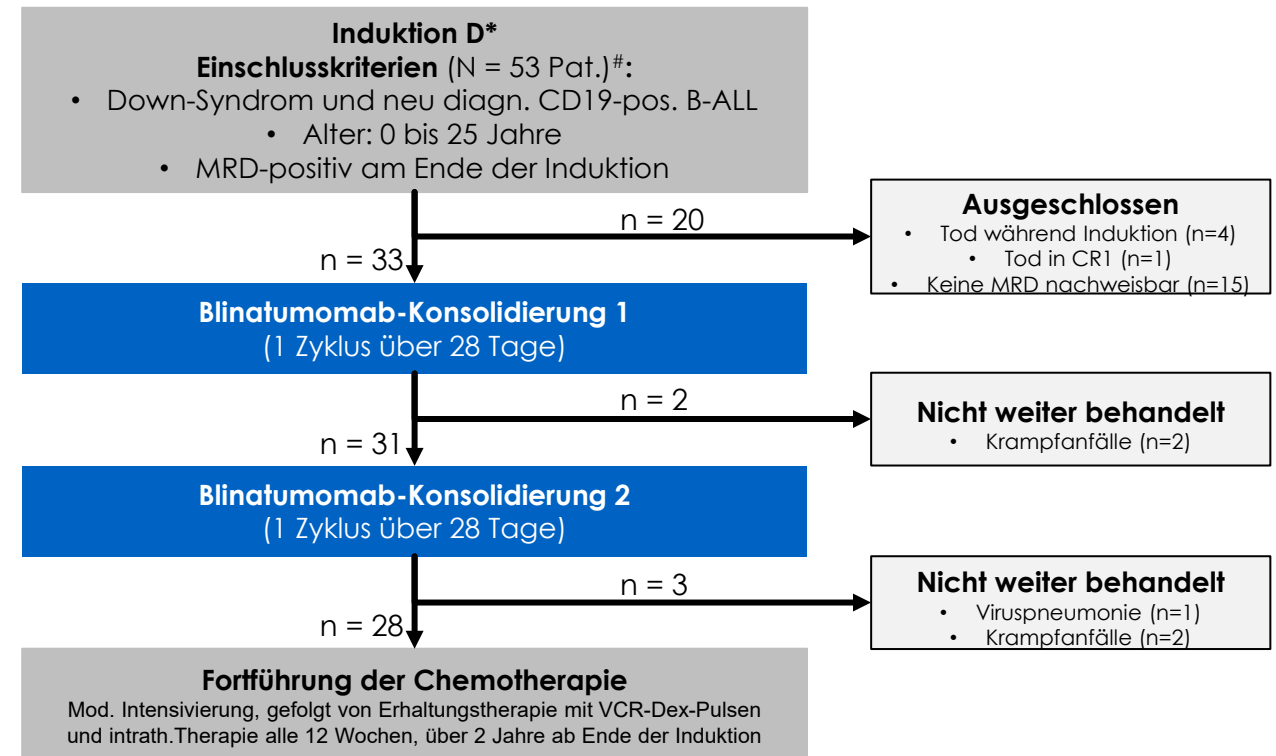
Hintergrund:

- Ein **Down-Syndrom** führt zu einem **10- bis 20-fach erhöhten Risiko einer ALL** und betrifft **2–3 % aller Kinder und jungen Erwachsenen mit ALL**.
- Kinder mit Down-Syndrom ALL haben ein **schlechteres Outcome**, bedingt durch **höhere Krankheitsresistenz und therapiebedingte Mortalität**.
- Innovative Therapien werden benötigt

Hypothese der Phase II-Studie:

- Kann die Konsolidierungs-Chemotherapie durch **2 Blöcke Blinatumomab** ersetzt werden?

CONSORT-Diagramm:



*28-tägiges Regime mit Dexamethason (bis 02/2023) bzw. Prednisolon, wöchentliches Vincristin und intrathekales Methotrexat sowie pegylierte Asparaginase an Tag 4 und 18.

#Patient:innen mit Down-Syndrom wurden vom 1. August 2020 bis 19. Dezember 2023 für ALLTogether1 rekruiert. Am Ende der Induktion wurden alle den Protokollanforderungen genügende Patient:innen in die Studie aufgenommen. Ein fälschlicherweise aufgenommenem MRD-negativen Patient (nicht im Diagramm berücksichtigt) wurde hinsichtlich der Anwendungssicherheit weiter beobachtet, blieb MRD-negativ und befindet sich aktuell in der Erhaltungphase. Nach Blinatumomab erhielten die Patient:innen gemäß ALLTogether1-Protokoll DS für intermediäres Risiko eine verzögerte Intensivierung. MRD = minimale Resterkrankung. VCR-Dex = Vincristin + Dexamethason.

Samarasinghe S et al, EHA 2024, Abstract S112

ALLTogether1 Down-Syndrom-Studie

Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Alle (n = 33)
Alter, Jahre	
1 - 5 J.	16
6 - 10 J.	8
11 - 25 J.	9
Geschlecht	
männlich	19
weiblich	14
Genetischer Subtyp:	
B-Sonstige	26
hoch hyperdiploid	3
<i>ETV6::RUNX1</i>	1
iAMP21 (Amplifikation in Chromosom 21)	1
niedrig hypodiploid	2
IKZF1-Deletion:	
normal	24
Deletion	3
unbekannt	6
PAR1-Deletion:	
normal	17
Deletion	11
unbekannt	5

ALLTogether1 Down-Syndrom-Studie

Verträglichkeit

Ergebnisse zur Verträglichkeit:

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Patient:innen (n = 33)
UE vom Grad ≥ 3 , n (%)	13 (39 %)
Krampfanfälle , n (%)	6 (18 %)
Davon:	
Grad 2	4
Grad 3	1
Grad 4	1
Auftreten nach Altersgruppe:	
bei Pat. > 10 J.	5/9 (56 %)
bei Pat. \leq 10 J.	1/24 (4,2 %; p=0,003)

Historischer Vergleich:

UKALL 2011 (n=22)
17 (77,3 %; p=0,0057)
1 (4,5 %)

Details zu den Krampfanfällen:

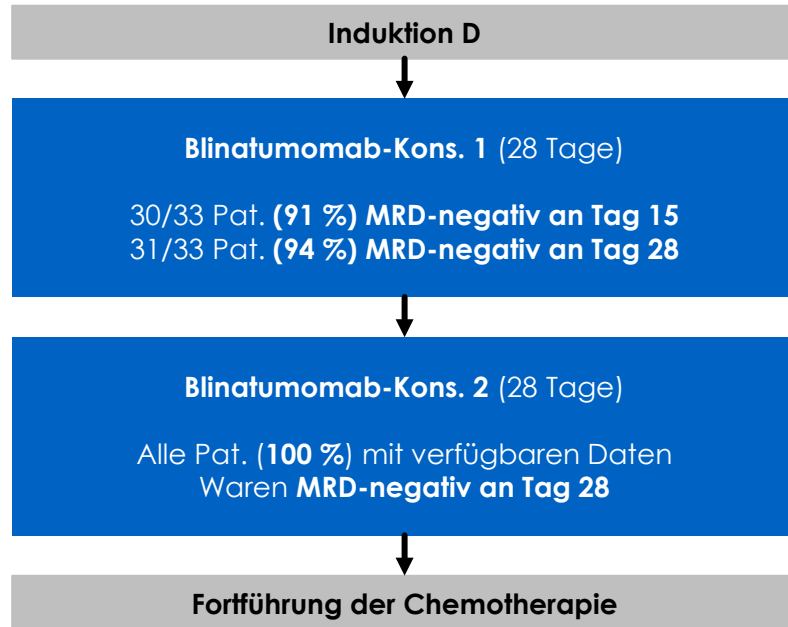
Pat.	Alter (J.)	Zyklus	Beginn an Tag	Abgeklungen ?	Aktuell MRD-negativ?	Behandlung wieder aufgenommen?
1	18	1	4, 25	Ja	Ja	Ja, weiterer Anfall (Therapie abgebrochen)
2	14	1	21	Ja	Ja	Ja, Therapie abgeschlossen
3	15	2	5	Ja	Ja	Ja, Therapie abgeschlossen
4	6	2	2	Ja	Ja	Nein
5	15	1	3, 17	Ja	Ja	Ja, weiterer Anfall (Therapie abgebrochen)
6	13	1	3	Ja	Ja	Ja, weiterer Anfall (Therapie abgebrochen)

- Trotz Prophylaxe mit Levetiracetam bei der Mehrzahl der Patient:innen (29/33) traten **bei 6 Patient:innen Krampfanfälle** auf.
- **Fünf Patient:innen brachen die Therapie ab:** 2 vor der MRD-Beurteilung am Ende von Zyklus 1 (Anfälle: n=2) und 3 danach (virale Pneumonitis: n=1, Anfälle: n=2).

ALLTogether1 Down-Syndrom-Studie

Wirksamkeit

Ergebnisse:



- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten sind **bislang keine Ereignisse aufgetreten** (Tod/Rezidiv/sekundärer Krebs).

Schlussfolgerung:

- Der Ersatz von Chemotherapieblöcken in der Konsolidierung durch Blinatumomab bei Down-S. B-ALL zeigte eine deutliche Aktivität, wobei die MRD-Negativitätsraten derzeit über der vorab festgelegten Rate von 61 % (aus UKALL 2011) liegen.
- Im Vergleich zur UKALL 2011-Konsolidierung wurde ein insgesamt verbessertes Toxizitätsprofil beobachtet.
- Aufgrund der erhöhten Rate an Krampfanfällen bei Patient:innen > 10 Jahren werden aktuell frühere und höhere Levetiracetam-Dosen getestet.
- Bislang kam es unter Blinatumomab zu keiner therapiebedingten Mortalität und keinen Rezidiven.
- Es sind mehr Patient:innen und eine längere Nachbeobachtung erforderlich, um zu beurteilen, ob diese vielversprechenden Ergebnisse zu einem verbesserten ereignisfreien- und Gesamtüberleben führen und ob die veränderten neuroprotektiven Maßnahmen erfolgreich sind.

EBMT 2024

Real-World Ergebnisse

Blinatumomab vor allogener Stammzelltransplantation bei Kindern mit r/r B-ALL

Studiendesign:

- Retrospektive Auswertung (02/2016 – 06/2023) der Kinderklinik „Bambino Gesù“ in Rom
- Kinder mit B-ALL, die Blinatumomab als letzte Therapie vor einer allogenen HSZT erhalten hatten, entweder als Teil der Reinduktion/Konsolidierung oder als MRD-Clearing-Strategie

Patientencharakteristika	Blinatumomab → alloHSZT (n = 78)
Geschlecht (weiblich/männlich)	31 (40 %) / 47 (60 %)
Alter	medianes Alter: 5 Jahre (Bereich: 1-24)
≤ 4 Jahre	17 (21,8 %)
5-11 Jahre	38 (48,7 %)
≥12 Jahre	23 (29,5 %)
CR zum Zeitpunkt von Blinatumomab	
1. CR	15 (19,2 %)
2. CR	58 (74,4 %)
3. CR	5 (6,4 %)
Hochrisikomerkmale	mind. 1 Merkmal für sehr hohes Risiko: 31 (39,7 %)
TCF3-Rearrangement	2 (2,6 %)
Hypodiploidie	2 (2,6 %)
KMT2A/AF4	5 (6,4 %)
IKZF1 ^{plus} und schlechtes MRD-Ansprechen nach Induktion	4 (5,1 %)
Keine CR an Tag 33 ohne zytogenetische Anomalien	2 (2,6 %)
Sehr frühes Rezidiv (<18 Monate nach Diagnose) bei CR2-Patient:innen	21 (26,9 %)
Therapie vor HSZT:	
Chemotherapie + Blinatumomab	49 (62,9 %)
Chemotherapie + Inotuzumab + Blinatumomab	14 (17,9 %)
Chemo-freie Rezidivtherapie (Inotuzumab oder TKI + Blinatumomab)	15 (19,2 %)

Real-world Ergebnisse

Blinatumomab vor allogener Stammzelltransplantation bei Kindern mit r/r B-ALL

Ergebnisse:

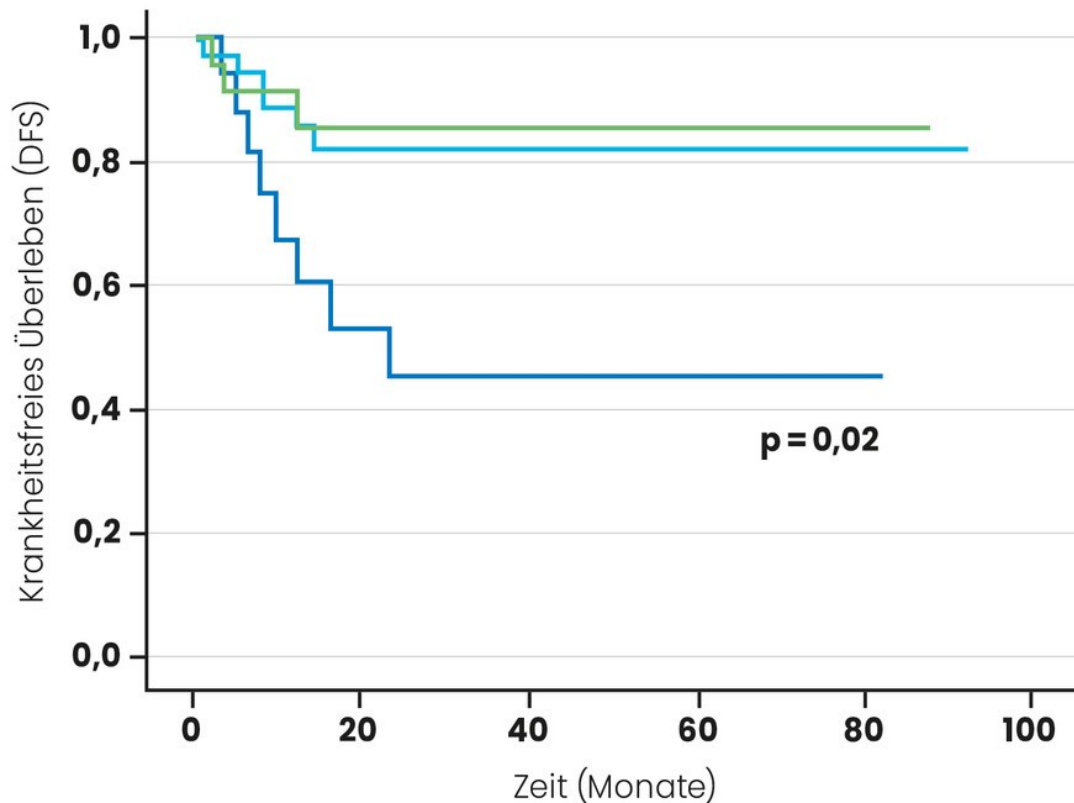
- Die meisten Patient:innen (71 %; n=55) erhielten **1 Zyklus Blinatumomab** (28 Tage).
- Der mediane Zeitraum vom Absetzen von Blinatumomab bis zur HSZT betrug 23 Tage (IQR 19–31,75).
- Alle Patient:innen (**100 %**) befanden sich zum Zeitpunkt der HSZT in vollständiger Remission (**CR**), was in **94 %** der Fälle mit einer **MRD-Negativität ($<10^{-4}$)** verbunden war.
- Spenderauswahl:
 - Verwandte gematchte Spender (MFD, n=13)
 - Unverwandte gematchte Spender (MUD, n=33)
 - Haploidente Spender (αβ T-Zell-depletiertes Transplantat, TCD-Haplo, n=32)
- Konditionierungsregime:
 - Ganzkörperbestrahlung (n=72, 92,3 %)
 - Chemotherapie-basierte myeloablative Konditionierung (n=6, 7,7 %).
- Alle Patient:innen erreichten ein anhaltendes Engraftment, wobei die mediane Zeit bis zur Erholung der Neutrophilen und Thrombozyten 17 (IQR 14–19) bzw. 15 (IQR 11–20) Tage betrug.

Real-world Ergebnisse

Blinatumomab vor allogener Stammzelltransplantation bei Kindern mit r/r B-ALL

Krankheitsfreies Überleben nach Altersgruppe:

(mediane Nachbeobachtungszeit: 26 Monate)



- Patient:innen im Alter von ≤ 4 Jahren hatten ein signifikant niedrigeres DFS im Vergleich zu Patient:innen im Alter von 5 bis 11 Jahren oder ≥ 12 Jahren (45,6 % vs. 82 % vs. 85,6 %; $p = 0,02$), aufgrund einer höheren kumulativen Rezidivinzidenz (51,5 % vs. 18 % vs. 18,6 %; $p = 0,05$)

Real-world Ergebnisse

Blinatumomab vor allogener Stammzelltransplantation bei Kindern mit r/r B-ALL

Ergebnisse (mediane Nachbeobachtungszeit: 26 Monate):

➤ **Krankheitsfreies Überleben (DFS): 74,2 %**

- Weder die Verwendung einer spezifischen Konditionierung noch der MRD-Status und das Vorhandensein von VHR-Merkmalen hatten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines krankheitsfreien Überlebens.
- Ein Trend zu einem besseren DFS wurde bei CR1-Patienten (94,1 %) im Vergleich zu CR2–3 (69,5 %, p=0,18) beobachtet sowie bei Patient:innen, die unmanipulierte, gematchte Transplantate erhielten (80,1 %) im Vergleich zu TCD-Haplos (64,9 %, p=0,058).

➤ **Gesamtüberleben (OS): 84,3 %**

- 16 Patient:innen (21 %) erlitten nach der HSZT ein Rezidiv, alle mit CD19-positivem Rezidiv, nach einer medianen Zeit von 9 Monaten (Bereich 1–23) nach der Transplantation. Von diesen erhielten 10 Patient:innen Anti-CD19-CAR-T-Zellen, während 2 Inotuzumab erhielten.
- Das 2-Jahres-OS nach dem Rezidiv betrug 52,7 %.

➤ **Verträglichkeit:**

- Es wurden keine unerwarteten Toxizitäten beobachtet
- Kumulative akute GvHD-Inzidenz Grad II–IV: 17,9 %, mit nur zwei Fällen von Grad III; kumulative chronische GvHD-Inzidenz: 4,6 %
- Therapiebedingte Mortalität (NRM): 2,6 %

Schlussfolgerung:

- Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Kindern mit r/r B-ALL Blinatumomab, gefolgt von einer alloHSZT verträglich und wirksam ist. Blinatumomab scheint eine geeignete Strategie zur langfristigen Eradikation der Krankheit darzustellen und eine erfolgreiche Salvagetherapie mit CAR-T-Zellen im Falle eines Rezidivs nicht auszuschließen.