

Blinatumomab

Rivas M M¹

¹Hospital Universitario Austral

mrivas@cas.austral.edu.ar

Fecha de recepción: 12/07/2016

Fecha de aprobación: 01/08/2016



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 230 - 237
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: blinatumomab,
moléculas biespecíficas,
BITE.

Keywords: blinatumomab,
bispecific t cell engager
BITE

Resumen

Los avances en la inmunoterapia han conducido al desarrollo de terapias que potencian el accionar de las células T contra las células tumorales. El blinatumomab es la primera molécula biespecífica (BITE) que, al unirse al CD3 de células T y al CD19 de las células B, genera un puente entre ambas células y, con la activación de las células T, lleva a la destrucción de las células B. A pesar de que, los primeros ensayos clínicos se han realizado en pacientes con linfoma no Hodgkin, el gran impacto se ha observado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Un ensayo, fase II demostró alta tasa de respuesta

en una población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda refractaria o recaída. El 43% de los pacientes logró remisión completa y la mediana de supervivencia global fue de 6,1 meses. Estos resultados han llevado a la aprobación por parte de la FDA del blinatumomab en esta población de pacientes. Los efectos adversos más relevantes observados han sido alteraciones en el sistema nervioso central y el síndrome de liberación de citoquinas, ambos reversibles luego de la suspensión de la infusión. El objetivo de esta presentación es resumir el desarrollo y las características de este nuevo tipo de terapia.

Abstract

Advances in immunotherapy have led to the development of therapies that enhance the action of T cells against tumor cells. Blinatumomab is a first-in-class bispecific T-cell engager (BiTE) that binds to both CD19 of B-cells and CD3 of T-cells. Even though the first clinical trials have been done in patients with non Hodgkin lymphoma, the great impact has been seen in patients with acute lymphoblastic leukemia. A pivotal phase II trial demonstrated that response rates were high in a refractory or relapsed

patient population, with 43% achieving complete remission (CR). Median overall survival was 6.1 months. These results have led to the FDA approval of blinatumomab in this patient population. Most relevant toxicities include neurologic events and cytokine release syndrome, both reversible after infusion suspension. Is the aim of this presentation, to summarize the development and characteristics of this new type of therapy.

Introducción

Los linfocitos T citotóxicos juegan un rol relevante en la inmunovigilancia del cáncer. Se ha demostrado la capacidad de escape de las células tumorales a esta vigilancia inmunológica. En algunos casos el sistema inmune previene o retrasa el crecimiento del tumor, pero a través de la adquisición de mecanismos de resistencia o anergia esta vigilancia es finalmente eludida, y el tumor puede progresar⁽¹⁾.

Por otro lado, está demostrado que modificar el repertorio de agentes efectores inmunológicos, como ser en un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), el denominado efecto injerto contra tumor, protagonizado por nuevas células T -que tienen la capacidad de reconocer distintos antígenos como no propios- puede llevar a la erradicación del tumor⁽²⁾.

Éste es sin duda un nuevo enfoque en la inmunoterapia, al utilizar el enorme potencial de las células T. Los anticuerpos monoclonales convencionales de la clase IgG1 predominantemente, destruyen a las células diana a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que está mediada principalmente por el acoplamiento de las células asesinas naturales (NK), los macrófagos y neutrófilos, con el apoyo potencial por la citotoxicidad dependiente de complemento. Sin embargo, no logran reclutar células T porque éstas carecen de receptores FC que son necesarios para la unión del anticuerpo⁽³⁾.

Es así como surgen los BITEs – bispecific T cell engagers- que son moléculas construidas a partir sólo de las porciones variables de dos anticuerpos monoclonales específicos, uno contra CD3 y el otro

contra una proteína específica de la célula diana. Esta molécula actuaría como puente entre células malignas que expresan una proteína determinada y los linfocitos T que expresan CD3. Esta unión activa a las células T mediante la conexión de CD3, el cual forma parte del complejo del receptor de células T (RCT), generando la formación de una sinapsis citolítica entre la célula T y la célula tumoral. Esto lleva a la liberación de enzimas proteolíticas que destruyen a la célula diana tanto en proliferación como en reposo^(3,4). Este proceso no necesita ser mediado por la presentación de antígenos a partir del complejo mayor de histocompatibilidad.

Blinatumomab

El blinatumomab (MT 103) es la primera molécula bispecífica, la cual ha sido construida a partir de los anticuerpos monoclonales específicos contra CD19 y CD3.

El CD19 es una proteína que se expresa en forma muy temprana en los precursores linfoides. Con la excepción de las células plasmáticas, CD19 es expresado en todas las etapas de desarrollo de las células B normales, en todas las leucemias de linaje B -siendo un marcador en su clasificación- y, con alta frecuencia, también se encuentra en todos los linfomas de linaje B, incluyendo la leucemia linfocítica crónica (LLC). Por lo cual es una diana excelente para el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos y, por ser de aparición más temprana que el CD 20, es mejor marcador en patologías de precursores tempranos -dígase leucemias agudas-⁽³⁾.

El blinatumomab es una molécula pequeña (50 KDa) de una sola cadena no glicosilada. Tiene una vida media biológica corta de 2-3 horas, por lo que para obtener las concentraciones séricas estables en los estudios clínicos más avanzados se utilizó infusión endovenosa continua de 24hs⁽³⁾.

En un análisis de 3 estudios fases I y II, en donde se agruparon 131 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída o refractaria (R/R), o con enfermedad mínima residual (EMR) positiva, el blinatumomab se administró en infusión continua de 0.5, 1.5, 3.5, 5.0, 10.0, 15.0, 30.0, 60.0, y 90.0 ug/m²/día durante 4 semanas. Las evaluaciones farmacocinéticas demostraron una vida media de 2.1 horas. Las concentraciones estables se alcanzaron dentro de las 24 horas y persistieron durante todo el curso del tratamiento. La excreción renal fue escasa. Todos los parámetros farmacocinéticos de blinatumomab fueron independientes del estado de la enfermedad, la depuración de creatinina, edad, sexo, peso, y la superficie corporal.^(4,5)

Si bien no hay ensayos clínicos que hayan evaluado el blinatumomab en pacientes con insuficiencia renal importante, debido a que la excreción urinaria no es significativa (0.2%), no se requiere modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Sin embargo, no se puede realizar aun recomendaciones específicas para los pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min o aquéllos que estén recibiendo diálisis⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta que el blinatumomab es una proteína terapéutica, no se espera alteraciones en su metabolismo en pacientes con insuficiencia hepática⁽⁵⁾. Sin embargo, la liberación de citoquinas (IL-2, IL-6 y IL-10) generada a partir de la activación de linfocitos T tendría un papel inhibitorio sobre enzimas de la citocromo P450⁽⁶⁾.

En todos los pacientes que han recibido dosis de 0.5 ug/m² o más se ha observado un descenso brusco y prolongado del nivel de linfocitos B en sangre periférica. La apoptosis de estos linfocitos B se ha demostrado a través de la tinción con anexina V⁽⁷⁾. En cambio, los recuentos de linfocitos T, si bien se reducen a un punto más bajo dentro del primer día de infusión, se recuperan alcanzando los niveles basales dentro de los 2 a 7 días. Además, entre la segunda y tercera semana de infusión continua, las células T se duplican con respecto al basal. En

este punto, un porcentaje significativo de células T CD8 y CD4 expresan CD69, que sería un marcador de activación^(7,8). En la mayoría de los sujetos, los niveles de citoquinas IL-2, IL-6 y IL-10 aumentan inmediatamente después del inicio de la infusión de blinatumomab y vuelven a los niveles basales a los 1-2 días. La magnitud de la elevación de citoquinas parece ser dependiente de la dosis. Estos niveles no vuelven a aumentar en infusiones posteriores⁽⁷⁾. Una observación similar se vio con el TNF- α e IFN- γ , sin embargo esto último no se observó en todos los pacientes⁽⁵⁾.

Tanto las variaciones de los niveles de linfocitos B, linfocitos T, así como los niveles de citoquinas no se correlacionan con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, el porcentaje de células T reguladoras sí podría tener un rol en la respuesta⁽⁹⁾.

Ensayos clínicos

Extensos estudios pre-clínicos con blinatumomab, que incluyeron trabajos in vivo tanto en ratones⁽¹⁰⁾ como en chimpancés⁽¹¹⁾, llevaron a los primeros estudios en humanos que se iniciaron en el año 2001. Una serie de tres estudios fase I en adultos evaluaron el blinatumomab en 21 pacientes con LNH R/R, su administración fue en infusión endovenosa corta. Los efectos adversos (EAs) más comúnmente observados fueron pirexia, escalofríos y fatiga, la mayoría fueron leves y todos reversibles⁽¹²⁾. Sin embargo, los EAs clínicamente relevantes, que incluyeron toxicidad del sistema nervioso central (SNC) (dolor de cabeza, afasia, ataxia, somnolencia, temblores, desorientación, convulsiones), síndrome de liberación de citoquinas (SLC), leucopenia e infección relacionada a la neutropenia, sumado a la ausencia de respuestas objetivas, impulsó la finalización anticipada de estos estudios iniciales.

Más allá de estos fallos, un nuevo estudio fase I se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico de LNH R/R⁽⁸⁾. Esta vez el blinatumomab se administró en infusión continua de 24 hs a dosis crecientes (0.5 a 90.0 ug/m²/d). Los objetivos primarios fueron la valoración de la incidencia de efectos adversos, farmacocinética, fármaco-dinamia y respuesta global. En el estudio fase I, un total de 76 pacientes fueron incluidos entre 2004 y 2011, 42 pacientes recibieron el tratamiento en dosis escaladas, siendo la toxicidad neurológica la limitante y la dosis máxima tolerada (DMT) de 60.0 ug/m²/d. Los 36 pacientes

restantes fueron reclutados para evaluar la respuesta anti linfoma e implementar estrategias para mitigar los eventos neurológicos. De todos los pacientes tratados que alcanzaron la dosis diana (60.0 ug/m²/d) (n=35), se observó una respuesta global de 69% y una mediana de duración de respuesta de 404 días (95% IC: 207 a 1.129 días). La conclusión de este estudio ha sido que, al administrar la droga en infusión continua y en dosis menores durante los primeros días de infusión, se disminuirían los efectos adversos y mejoraría la eficacia.

En base a estos buenos resultados, los estudios clínicos avanzaron a fase II y, si bien se han realizado en poblaciones de pacientes con diagnóstico de LNH⁽¹³⁾, el mayor impacto se obtuvo en pacientes con LLA recaída.

El grupo alemán de estudio de la LLA (GMALL) evaluó en primera instancia en un estudio prospectivo fase II⁽¹⁴⁾, pacientes con LLA con EMR positiva (persistente o recaída) después de terapia de inducción o consolidación. El blinatumomab se administró en infusión continua de 24 hs por 4 semanas a una dosis de 15.0 ug/m²/día. Veintiún pacientes fueron tratados, de los cuales 16 (76%) negativizaron su EMR. La supervivencia libre de recaída (SLR) fue del 78% con una mediana de seguimiento de 405 días. El evento adverso de grado 3-4 más frecuente fue la linfopenia, completamente reversible al igual que la mayoría de los EAs. Ocho pacientes fueron sometidos a TACPH luego de recibir tratamiento con blinatumomab; ninguno de ellos experimentó recaída hematológica, y no se reportó ningún caso de muerte.

De los pacientes que no fueron sometidos a TACPH después de la finalización del tratamiento con blinatumomab, hasta la fecha de la publicación, cuatro experimentaron recaída, dos de ellos extramedular (SNC y testículo, ambos con EMR negativa en médula ósea) y los otros dos recayeron con LLA CD19 negativa⁽¹⁴⁾.

El mismo grupo alemán (GMALL) condujo un nuevo estudio fase II en pacientes adultos con LLA-B cromosoma Filadelfia (crom Phi) negativa R/R (>5% de blastos en médula ósea) post inducción, consolidación o TACPH⁽¹⁵⁾. El objetivo primario fue la evaluación de RC o RC con recuperación hematológica parcial (RCh). El estudio se dividió en dos fases, la primera con tres cohortes de pacientes donde se evaluaron tres esquemas distintos de dosis,

siendo seleccionada una para completar la fase dos, donde se evaluó eficacia.

De los 36 pacientes reclutados 25 (69%) alcanzaron RC o RCh, y de estos pacientes el 88% alcanzó negativización EMR. La SG fue de 9.8 meses (IC 95%, 8.5 a 14.9), y la SLR fue de 7.6 meses (IC del 95%, a 4.5 a 9.5). Trece pacientes respondedores (52%) fueron sometidos a TACPH después de lograr la RC o RCh.

El EA más frecuente durante el tratamiento fue la pirexia. En seis pacientes que presentaron EAs neurológicos y en dos que tuvieron SLC, el tratamiento tuvo que ser interrumpido. Estos eventos se resolvieron con sostén clínico luego de suspender la infusión⁽¹⁵⁾.

Este estudio llevó a un nuevo fase II⁽¹⁶⁾, esta vez multicéntrico, que reclutó a 186 pacientes con criterios de inclusión y exclusión similares al previo⁽¹⁵⁾. La gran diferencia fue que los pacientes debían presentar >10% de blastos en médula ósea para ser admitidos. Además el 34% de los pacientes eran recaídos post TACPH, y por otro lado, el 51% de los que no recibieron trasplante previo, habían recibido 2 ó más tratamientos de rescate, datos que los autores remarcan como una población con factores de muy mal pronóstico. Fueron excluidos pacientes con recaídas tardías.

Los pacientes recibieron blinatumomab (9.0 ug/día los primeros 7 días y luego se aumentó a 28.0 ug/día) en infusión endovenosa continua de 24 horas por 4 semanas cada 6 semanas (hasta cinco ciclos). El objetivo primario fue evaluar la tasa de RC o RCh dentro de los dos primeros ciclos. El análisis estadístico fue por intención de tratamiento.

Después de dos ciclos, 81 pacientes (43%, IC 95% 36-50) habían alcanzado RC o RCh. Treinta y dos (40%) de los pacientes que alcanzaron RC/RCh fueron sometidos a TACPH. Se analizaron subgrupos de la población para evaluar variables que modificarían la respuesta. Ni la edad ni el número de líneas de tratamientos previos impactaron sobre las tasas de RC y RCh. Cuarenta y tres (73%, 95% CI 60 a 84) de 59 pacientes con <50% de blastos en la médula ósea alcanzaron RC o RCh, frente a sólo 38 (29%, 95% CI 22-38) de 130 pacientes con >50% de blastos. Por lo que los autores recalcan que el grado de infiltración en médula ósea sería un punto importante a tener en cuenta en futuros estudios. No se observó impacto en la respuesta frente al uso de

dexametasona como pre-fase.

Los efectos adversos grado ≥ 3 más frecuentes fueron la neutropenia febril, neutropenia y anemia. Tres (2%) pacientes presentaron síndrome de liberación de citoquinas grado 3. Noventa y ocho (52%) pacientes presentaron trastornos neurológicos, la mayoría grado 1-2, todos resolvieron sin secuela. Tres muertes (dos por sepsis y una infección por *Candida*) fueron documentadas como relacionados con el tratamiento.

Éste es el mayor estudio a la fecha en pacientes con LLA R/R y sus resultados llevaron a la aprobación temprana por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de blinatumomab en esta población de pacientes en diciembre del 2014⁽¹⁷⁾.

Por otro lado, el estudio Tower, abierto, aleatorizado y multicéntrico fase III, se puso en marcha en enero 2014. Dicho estudio tenía como objetivo primario evaluar la eficacia de blinatumomab comparándolo con un esquema de quimioterapia de rescate estándar en pacientes adultos con LLA-B con crom Phi negativo R/R. En febrero de 2016 el comité de monitoreo de datos independiente, luego de un análisis interino predeterminado, sugirió suspender la inclusión de pacientes debido a que ya se habían alcanzado los estándares de eficacia establecidos⁽¹⁸⁾. Datos preliminares han sido expuestos como presentación oral en el simposio presidencial de la reunión anual de la Asociación Europea de Hematología del corriente año⁽¹⁹⁾. Se demostró una tasa de respuesta mayor para la rama de blinatumomab RC/RCh de 46% vs 28%, ($p=.001$) y, por otro lado, una mediana de supervivencia que fue de 7.8 meses (95%CI: 5.7, 10.0) para los pacientes que recibieron blinatumomab y 4.0 meses (95%CI: 2.9, 5.4) para la rama de esquema de quimioterapia de rescate estándar.

Adicionalmente, se ha estudiado la población de pacientes con LLA con crom Phi positivo. El estudio ALCANTARA fase II con un único brazo, incluyó 45 pacientes adultos con LLA-B crom Phi + R/R con $>5\%$ blastos en médula ósea y falla al tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa de segunda generación. Este estudio se ha completado y se han presentado resultados preliminares en el Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología del año 2015. Tanto las respuestas obtenidas como los EAs observados fueron similares a los reportados en los estudios con pacientes LLA-B crom Phi negativo⁽²⁰⁾.

Los estudios en marcha más relevantes en pacientes adultos son dos: 1) estudio ECOG 1910, fase III, en pacientes con diagnóstico reciente de LLA- B crom Phi negativa, que compara quimioterapia de inducción +/- blinatumomab; su objetivo primario es evaluar la SG⁽²¹⁾ y 2) estudio SWOG 1318, fase II en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico reciente de LLA, presentando dos ramas : a) blinatumomab en combinación con quimioterapia en pacientes con LLA crom Phi negativa o b) blinatumomab en combinación con dasatinib y prednisona en pacientes con LLA crom Phi positiva; los objetivos primarios son evaluar toxicidad y SG⁽²²⁾.

En la población pediátrica, la experiencia obviamente es mucho más limitada, se han reportado en dos publicaciones la experiencia de una cohorte de pacientes que han utilizado el blinatumomab como uso compasivo^(23,24). Actualmente está en marcha un estudio fase I-II en pacientes pediátricos con LLA-B crom Phi negativo R/R. Los objetivos son evaluar en una primera instancia la dosificación en pediatría, el perfil de seguridad y por último la actividad antileucémica. Los resultados preliminares fueron presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología del 2014^(25,6). En la fase I, incluyendo varias ramas con dosis en ascenso, fueron evaluados 41 pacientes y la DMT fue de 15.0 ug/m²/día. Al igual que en los adultos, los efectos adversos a nivel de SNC fueron la limitante de la dosis, pero la dosificación por etapas de 5.0 ug/m²/día durante los primeros 7 días con ascenso a 15.0 ug/m²/día hasta completar los 28 días ayudó a reducir esta condición. En los resultados preliminares del ensayo subsiguiente fase II, 12 de 39 pacientes (31%) lograron RC; 42% de ese grupo alcanzaron ERM negativa. La SLR en pacientes en RC fue de 5,6 meses y la SG de toda la población fue de 4,3 meses con un período de seguimiento de 6 meses.

Conclusión

El blinatumomab es la primera molécula biespecífica que logra reclutar y estimular a las células T CD3 positivas para que reconozcan a células B CD19 positivas y las destruya. Como se menciona previamente, el utilizar el potencial de las células T es un campo en la inmunoterapia que está actualmente en desarrollo; de hecho, los BITE no son la única alternativa terapéutica que utiliza dicho racional. Las células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR

T cells)^(27,28) y las moléculas anti PD-1⁽²⁹⁾ también han demostrado respuestas importantes en distintos tipos de enfermedades neoplásicas.

A lo largo de los ensayos clínicos se ha aprendido mucho sobre esta nueva molécula: la eficacia se ha mejorado con la implementación de la infusión continua, los efectos adversos han disminuido con la utilización de dosis escaladas. Las respuestas han sido exponencialmente mejores cuando la masa tumoral es menor.

Sin embargo aún quedan preguntas por responder, como ser:

- respuestas con terapias combinadas -con quimioterapia, con otros anticuerpos o moléculas inmunomoduladoras-;
- evaluar en los esquemas terapéuticos el momento óptimo de utilización de la droga -inducción, consolidación; uso simultáneo o secuenciado-.

Asimismo, resta explorar dosis más altas, como también la optimización en la administración. La DMT observada en los ensayos con pacientes con LNH fue superior a la dosis utilizada en los ensayos con pacientes con LLA, por lo que habría un rango de seguridad para el aumento de dosis en esta última población.

Día a día se continúan abriendo diferentes escenarios frente al gran abanico de alternativas terapéuticas que nos llevarán a lograr el esquema adecuado dirigido para cada paciente.

Por último, debido a que blinatumomab está dirigido hacia CD19, cualquier enfermedad maligna de células B es potencialmente un objetivo para este anticuerpo. Es más, podría ser posible (aunque no demostrado aún) que el blinatumomab, de manera similar al rituximab, sea aplicable para condiciones no malignas, incluyendo enfermedades autoinmunes⁽³⁰⁾.

Declaración de conflictos de intereses

La autora declara que recibe honorarios del Laboratorio Varifarma.

Bibliografía

1- Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007 May;117(5):1137-46.

2- Horowitz MM, Gale RP, Speck B et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1990 Feb 1;75(3):555-62.

3- Nagorsen D, Bargou R, Zugmaier G et al. Immunotherapy of lymphoma and leukemia with T-cell engaging BiTE antibody blinatumomab. *Leuk Lymphoma.* 2009 Jun; 50(6):886-91.

4- Buie LW, Pecoraro JJ, Daley RJ y col. Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother.* 2015 Sep; 49(9):1057-67.

5- Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews: Application 125557 Orig1s000. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000ClinPharmR.pdf.

6- Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, Wu B, Sun YN, Zhu M. Physiologically Based Pharmacokinetic Model to assess the influence of Blinatumomab mediated cytokine elevations on cytochrome P450 enzyme activity. *Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* (2015) 4, 507 -515.

7- Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, Kufer P et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood.* 2012 Jun 28;119(26):6226-33.

8- Bargou RC, Leo E, Zugmaier G et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of T cell engaging antibody. *Science.* 2008; 321: 974-977.

9- Duell J, Ditttrich M, Topp MS. et al. Crucial role of regulatory T cells in predicting the outcome of the T cell engaging antibody blinatumomab in relapsed and refractory B precursor ALL patients. *Blood.* 2014;124:2291.

10- Dreier T, Baeuerle PA, Lorenczewski G et al. Tcell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous or leukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19/CD3 bispecific single-chain antibody construct. *J Immunol.* 2003;170(8):4397-402.

- 11- Schlereth B, Quadt C, Prang N et al. T-cell activation and B-cell depletion in chimpanzees treated with a bispecific anti-CD19 /anti-CD3 single-chain antibody construct. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55(5):503-14.
- 12- Nagorsen D, Kufer P, Bargou R et al. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 2012;136(3):334-42.
- 13- Goebeler ME, Knop S, Bargou RC et al. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1104-11.
- 14- Topp MS, Kufer P, Gokbuget N et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol.* 2011;29:2493-2498.
- 15- Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32:4134-40.
- 16- Topp MS, Gokbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:57-66.
- 17- Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm425597.htm>.
- 18- Amgen. <http://www.amgen.com/media/news-releases/2016/02/phase-3-study-of-blincyto-blina-tumomab-met-primary-endpoint-of-overall-survival-in-patients-with-bcell-precursor-acute-lymphoblastic-leukemia/>.
- 19- Topp MS, Stein A, Kantarjian HM et al. Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (Tower). EHA Learning Center. Jun 10,2016;135182.
- 20- Martinelli, G, Dombret H, Topp M et al. Complete molecular and hematologic response in adult patients with relapsed/refractory (R/R) Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase 2 single-arm, multicenter study (Alcantara). *Blood* 126:679.
- 21- NIH, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003222>.
- 22- NIH, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143414>.
- 23- Handgretinger R, Zugmaier G, Von-Stackelberg A et al. Complete remission after blinatumomab induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2011;25(1):181-4.
- 24- Schlegel P, Lang P, Handgretinger R et al. Pediatric post transplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica.* 2014;99(7):1212-1219.
- 25- Von Stackelberg A, Locatelli F, Gore L et al. Phase 1/2 Study in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Receiving Blinatumomab Treatment. *Blood.* 2014;124:2292
- 26- Gore L, Locatelli F, Handgretinger R et al. Initial results from a phase 2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;124:3703.
- 27- Maude S, Frey N, Grupp SA et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-17.

- 28- Park JH, Geyer MG, Brentjens RJ. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date. *Blood*. 2016;127:3312-3320.
- 29- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Armand P et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311.
- 30- Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed / refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016; 7(3):142 -156.