

## Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт

Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Наталья Андреевна Батманова [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru)

Острый лимфобластный лейкоз является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью детского возраста. С применением современных схем терапии результаты 5-летней выживаемости достигают 90 %, однако особую проблему представляют пациенты с рецидивами заболевания, а также дети с персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ), что особенно актуально в рамках планируемой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возможности непрерывной интенсивной химиотерапии лимитированы высокой токсичностью, в связи с чем для достижения МОБ-негативной ремиссии у детей используются таргетные препараты, в частности биспецифическое антитело — блинатумомаб.

В настоящей статье представлен собственный опыт применения блинатумомаба у пациентов с использованием различных источников финансирования в Российской Федерации, приведены технические особенности применения препарата в рамках работы профильного федерального центра. Отдельное внимание уделено нежелательным эффектам блинатумомаба и их терапии.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, блинатумомаб, иммунотерапия, дети

**Для цитирования:** Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):39–46.

### Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization, supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience

N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Acute lymphoblastic leukemia is the most common tumor of childhood. Using of modern treatment chemotherapy regimens, we can reach about 90 % of 5-year survival. An important problem — patients with relapses of the disease, as well as children with the persistence of minimal residual disease (MRD), which is absolutely necessary in hematopoietic stem cell transplantation aspects. The possibilities of continuous intensive chemotherapy are limited by high toxicity, and therefore targeted drugs are used to achieve MRD-negative remission in children, in particular, a bispecific antibody — blinatumomab.

This article presents our own experience of using blinatumomab in patients using various financial sources, the technical features of using within the federal medical center. Also, undesirable effects of the drug and their therapy are mentioned.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, immunotherapy, children

**For citation:** Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization, supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):39–46.

#### Информация об авторах

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k.kirgizov@ronc.ru](mailto:k.kirgizov@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Information about the authors

*N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova\_nataly@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3005-2085*

*T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1469-2365*

*K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0002-2945-284X, SPIN-code: 3803-6370*

*S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783*

#### Вклад авторов

Н.А. Батманова: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Все авторы: окончательное одобрение рукописи

#### Authors' contributions

*N.A. Batmanova: article design development, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume*

*T.T. Valiev: article design development, analysis of scientific material, scientific edition of the article*

*K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article*

*All authors: final article approval*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Актуальность

Современные стратегии риск-адаптированной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей позволяют достичь более 80 % 5-летней бессобытийной выживаемости и около 90 % общей выживаемости, а также снизить риск развития рецидива заболевания до 10 %. В ряде случаев показатели выживаемости достигают 95 % [1]. Так, в опубликованном исследовании St. Jude Total Therapy 16, проведенном среди 598 детей с впервые диагностированным ОЛЛ, 5-летняя выживаемость пациентов составила 88,2 % при суммарном кумулятивном риске рецидива заболевания 6,6 % [2]. Несмотря на полученные данные, авторами отмечено, что суммарный кумулятивный риск рецидива не имеет тенденции к снижению и соответствует таковому в ранее опубликованных исследованиях группы St. Jude. Данное наблюдение позволяет предположить, что возможности стандартной химиотерапии (ХТ) ОЛЛ, вероятно, лимитированы существующими схемами ХТ и приводят лишь к увеличению токсичности.

Для рефрактерных форм и рецидивов ОЛЛ используют схемы ХТ 2-й линии, традиционно содержащие альтернирующие блоки высокоинтенсивной ХТ с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Для успешной алло-ТГСК при ОЛЛ у детей крайне важен низкий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) [3]. На текущий момент ведущие группы по изучению ОЛЛ ищут оптимальные пути по определению показаний к наиболее ранней алло-ТГСК и достаточному снижению уровня МОБ для достижения наилучших результатов. Одним из возможных вариантов оптимизации лечебных подходов является так называемая

бридж-терапия, когда требуется добиться негативных показателей МОБ при отсутствии необходимости проведения интенсивной ХТ. В этом случае наиболее значимый эффект для пациентов с В-линейным ОЛЛ показал препарат блинатумомаб [4].

Препарат известен длительное время. Так, клинические исследования блинатумомаба у взрослых были начаты в 2001 г. 3 декабря 2014 г. он был одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения В-линейного ОЛЛ. Первый успешный опыт применения блинатумомаба у взрослых продемонстрировал эффективность в терапии пациентов с фолликулярной лимфомой, а также лимфомой из клеток зоны мантии [5]. В исследовании II фазы у взрослых пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ, или с персистенцией МОБ ( $\geq 1 \times 10^{-4}$ ), МОБ-негативный статус был зафиксирован у 16 (80 %) из 20 пациентов, безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 61 % при медиане наблюдения 33 мес. После завершения терапии блинатумомабом 9 больным была проведена ТГСК, БРВ – 65 %. Полученные результаты позволили расширить спектр показаний для использования препарата у детей и взрослых.

Особое значение в последующих исследованиях придавалось длительности введения препарата. С учетом особенностей фармакокинетики блинатумомаба – период полураспада в дозе 0,75–13 мкг/м<sup>2</sup> составляет всего 2 ч – была показана важность непрерывного длительного введения [6]. Анализ фармакокинетики блинатумомаба у взрослых пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом (НХЛ) продемонстрировал прямую зависимость целевой концентрации препарата в крови от режима введения, а именно непре-

рывной 24-часовой инфузии. В исследованиях I фазы блинатумомаба у детей показаны схожие данные — достижение устойчивой концентрации препарата в крови было получено при длительности непрерывной внутривенной инфузии не менее 48 ч [7].

Предполагается, что наличие МОБ после стандартной полихимиотерапии отражает химиорезистентность лейкоза: в исследовании немецкой многоцентровой исследовательской группы по изучению ОЛЛ у взрослых (GMALL) полный ответ был достигнут у 89 % пациентов с В-линейным ОЛЛ [8]. Однако через 16 нед после начала терапии уровень МОБ-негативных ремиссий составил 66 %. БРВ в течение 5 лет была существенно выше у лиц, достигших МОБ-негативной ремиссии, по сравнению с пациентами с персистирующей МОБ. Стратификация пациентов на основе МОБ может позволить более избирательную интенсификацию лечения для больных с измеримым остаточным заболеванием и, возможно, снижение интенсивности лечения для пациентов с полным молекулярным/иммунологическим ответом.

Высокая эффективность и безопасность блинатумомаба были отмечены в детской когорте больных по данным исследования группы VFM [4].

Хорошие результаты применения блинатумомаба у пациентов различных возрастных групп с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ позволили включить его в терапию 1-й линии пациентов с ОЛЛ [9]. Так, Children's Oncology Group было инициировано рандомизированное исследование с включением блинатумомаба в схему стандартной ХТ у больных ОЛЛ стандартной группы риска (AALL1721).

В настоящее время блинатумомаб зарегистрирован в Российской Федерации в качестве монотерапии для лечения Ph-негативного, CD19-положительного рецидивирующего и/или рефрактерного ОЛЛ у взрослых, и успешно применяется на базе как федеральных, так и региональных медицинских организаций.

#### Характеристика и механизм действия

Блинатумомаб представляет собой биспецифический активатор Т-клеток (BiTE®) и является антитело-конструктором, селективно связывается с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб является первой молекулой BiTE®, которая была протестирована в клинических испытаниях и одобрена FDA для рецидивирующих/рефрактерных В-линейных ОЛЛ. Целевым антигеном для блинатумомаба является CD19, поверхностный рецептор, экспрессируемый от про-В-клеток до дифференцированных плазматических клеток. Аналогично экспрессия CD19 характерна для злокачественных аналогов большинства В-линейных лейкозов и лимфом [10].

Блинатумомаб активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора (TCR) с CD19 на доброкачественных и злокаче-

ственных В-клетках. Гранулы, содержащие фермент гранзим, а также специфический белок — перфорин, связываются с мембраной Т-клеток, оказывая цитотоксическое действие на В-клетки. Высвобожденный перфорин в присутствии внеклеточного кальция образует каналы, облегчающие внедрение в мембрану опухолевой клетки. Эти каналы служат для проникновения ферментов — гранзимов и ответственны за высвобождение содержимого цитозоля, что приводит к лизису CD19<sup>+</sup>-клеток-мишеней [10] (рис. 1).

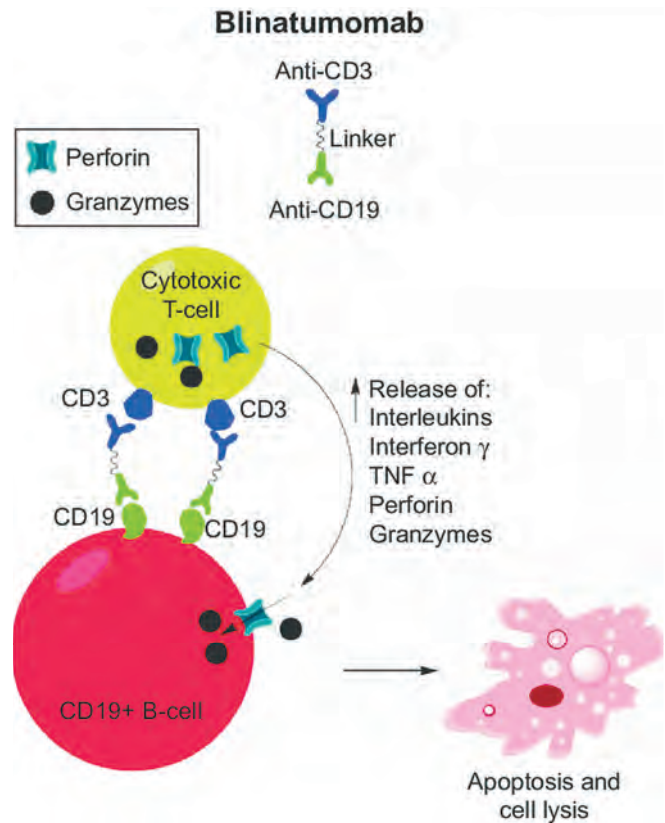


Рис. 1. Механизм действия блинатумомаба [10]

Fig. 1. Mechanism of blinatumomab action [10]

Преимущество блинатумомаба состоит в том, что его цитотоксический эффект не зависит ни от специфичности TCR, ни от наличия молекул 1-го класса основного комплекса гистосовместимости на поверхности антиген-презентирующих клеток, что делает его использование особенно актуальным у пациентов с различными этапами нарушения дифференцировки В-клеток (от В-линейных предшественников до более зрелых форм) [11].

В опубликованных исследованиях блинатумомаб показал удовлетворительную переносимость. В исследовании I фазы у взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерными НХЛ на фоне введения отмечались лихорадка, тошнота, слабость, имевшие обратимый характер [12]. Наиболее серьезные нежелательные побочные эффекты блинатумомаба — неврологическая токсичность различной степени (головная боль, атаксия, тремор, сонливость, судороги, нарушения

сознания), а также синдром выброса цитокинов. Синдром выброса цитокинов возникает преимущественно в первые 48 ч от начала введения препарата и обусловлен не только массивным высвобождением Т-клеток, но также и продукцией провоспалительных цитокинов. Тяжесть синдрома выброса цитокинов коррелирует с объемом опухолевой массы, а также дозой блинатумомаба 15 мкг/м<sup>2</sup>/сут. Пациентам с морфологически определяемым объемом опухолевой популяции более 25 % в целях профилактики синдрома выброса цитокинов рекомендовано введение дексаметазона, выбор стартовой дозы препарата блинатумомаб составляет не более 5 мкг/м<sup>2</sup>/сут.

Неврологическая токсичность любой степени тяжести в исследованиях описана у 50 % пациентов [11, 13]. Потенциальный механизм неврологической токсичности блинатумомаба заключается в проникновении большого количества цитокинов через гематоэнцефалический барьер, поврежденный активированными Т-клетками. У 15 % пациентов наблюдаются

III и IV степени неврологической токсичности (оценка по шкале NCI CTCAE), что требует немедленного прекращения введения препарата (табл. 1).

### Собственные наблюдения

Блинатумомаб (Блинцито) в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получали 9 детей: 2 пациента с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ в рамках программы расширенного доступа, проводимой с декабря 2016 г. по август 2017 г., 1 больному терапия блинатумомабом проводилась в качестве «бридж-терапии» в рамках планируемой алло-ТГСК. Критериями включения в исследование были наличие рефрактерного/рецидивирующего ОЛЛ, а также сохраняющийся МОБ-позитивный статус после противорецидивной ХТ 2-й линии. Перед началом лечения исключалось опухолевое поражение центральной нервной системы, что соответствовало требованиям для начала курса терапии блинатумомабом. У всех

Таблица 1. Исследования эффективности и безопасности блинатумомаба: результаты и побочные эффекты [13]

Table 1. Research on the effectiveness and safety of blinatumomab: results and side effects [13]

Группа пациентов <i>Patients</i>	Фаза <i>Phase</i>	N	Ответ <i>Response</i>	Выживаемость <i>Survival</i>	Побочные эффекты <i>Adverse effects</i>
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ (МОБ $\geq 1 \times 10^{-4}$ ) <i>Adults, relapsed/ refractory B-ALL (MRD <math>\geq 1 \times 10^{-4}</math>)</i>	II	20	Полный молекулярный ответ – 80 % <i>Complete molecular response – 80 %</i>	БРВ – 61 % (медиана – 33 мес) - с ТГСК (n = 9) – 65 % - без ТГСК (n = 11) – 60 % <i>RFS – 61 % (median – 33 months) - with HSCT (n = 9) – 65 % - without HSCT (n = 11) – 60 %</i>	Лимфопения III или IV степени – 33 % Неврологическая токсичность III степени (судороги) – 5 % <i>Grade III or IV lymphopenia – 33 % Grade III seizure – 5 %</i>
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ <i>Adults, relapse/refractory B-ALL</i>	II	189	Полный ответ* – 43 % (МОБ-негативные** – 82 %) <i>Complete response* – 43 % (MRD-negative** – 82 %)</i>	Медиана выживаемости – 6,1 мес <i>Median survival – 6.1 month</i>	Синдром выброса цитокинов III степени – 2 % Неврологическая токсичность III/IV степени – 13 % <i>Grade III CRS – 2 % Grade III or IV neurologic – 13 %</i>
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ (блинатумомаб vs ХТ) <i>Adults, relapsed/ refractory B-ALL (blinatumomab vs. chemotherapy)</i>	III	271 vs 134	Полный ответ* – 44 % vs 25 % (в том числе МОБ-негативные** – 76 % vs 48 %) <i>Complete response* – 44 % vs 25 % (including MRD-negative** – 76 % vs 48 %)</i>	Медиана выживаемости – 7,7 vs 4,0 мес <i>Median survival – 7.7 vs 4.0 months</i>	Нейтропения $\geq$ III степени – 37,8 % vs 57,8 % Инфекционные осложнения $\geq$ III степени – 34,1 % vs 52,3 % Синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 4,9 % vs 0,0 % Неврологическая токсичность $\geq$ III степени – 9,4 % vs 8,3 % <i>Neutropenia grade <math>\geq</math> III – 37.8 % vs 57.8 % Infection grade <math>\geq</math> III – 34.1 % vs 52.3 % CRS grade <math>\geq</math> III – 4.9 % vs. 0.0 % Neurologic grade <math>\geq</math> III – 9.4 % vs 8.3 %</i>
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные В-ОЛЛ (МОБ $\geq 1 \times 10^{-3}$ ). <i>Adults, relapsed/ refractory B-ALL (MRD <math>\geq 1 \times 10^{-3}</math>)</i>	II	113	МОБ-ответ – 78 % <i>MRD-response – 78 %</i>	Медиана выживаемости – 36,5 мес <i>Median survival – 36.5 month</i>	Синдром выброса цитокинов III степени – 2,0 % Неврологическая токсичность $\geq$ III степени – 13,0 % <i>CRS grade III – 2.0 % Neurologic grade <math>\geq</math> III – 13.0 %</i>
Взрослые, рецидивы/ рефрактерные Ph+ В-ОЛЛ <i>Adults, relapsed/ refractory Ph-positive B-ALL</i>	II	45	Полный ответ* – 36 % (МОБ-негативные** – 88 %) <i>Complete response* – 36 % (MRD-negative** – 88 %)</i>	Медиана выживаемости – 7,1 мес <i>Median survival – 7.1 month</i>	Синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 0,0 % Неврологическая токсичность III степени – 7,0 % <i>CRS grade <math>\geq</math> III – 0.0 % Neurologic grade III – 7.0 %</i>
Дети, рецидивы/реф- рактерные В-ОЛЛ <i>Pediatric, relapsed/ refractory B-ALL</i>	I/II	49/44	Полный ответ* – 39 % (МОБ-негативные** – 52 %) <i>Complete response* – 39 % (MRD-negative** – 52 %)</i>	Медиана выживаемости – 7,5 мес <i>Median survival – 7.5 month</i>	Синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 6,0 % Неврологическая токсичность III степени – 4,0 % <i>CRS grade <math>\geq</math> III – 6.0 % Neurologic grade III – 4.0 %</i>

Примечание. \* – число морфологических ремиссий с учетом неполного восстановления лейкопоэза; \*\* – % МОБ-негативных результатов среди пациентов, достигших морфологической ремиссии.

Note. \* – number of morphological remissions, taking into account incomplete recovery of leukopoiesis; \*\* – % of MRD-negative patients among patients who have achieved morphological remission.

пациентов с персистенцией МОБ клетки опухоли экспрессировали CD19. Исследование проводилось методом мультипараметрической проточной цитометрии, значения МОБ  $\leq 1 \times 10^{-4}$  считали негативными. Интенсивная ХТ в процессе введения блинатумомаба пациентам не проводилась, в рамках планируемой ТГСК препарат дети получали в монорежиме.

В 6 наблюдениях блинатумомаб применялся в рамках протокола ХТ первично диагностированного ОЛЛ (ALL MB-Pilot). Во всех случаях родители пациентов получили исчерпывающую информацию о планируемой терапии и подписали информированное согласие на терапию блинатумомабом.

Всем пациентам введение блинатумомаба проводилось путем непрерывной внутривенной инфузии через предварительно установленный центральный венозный катетер (ЦВК). Инициальная доза составляла 5 мкг/м<sup>2</sup>/сут в течение 7 дней, далее 15 мкг/м<sup>2</sup>/сут в течение 21 дня. В 1 случае масса тела пациента была более 45 кг, поэтому согласно официальной инструкции препарата его доза составляла 9 мкг/м<sup>2</sup>/сут в течение 7 дней, далее 15 мкг/м<sup>2</sup>/сут в течение 21 дня. Всем больным в первый день терапии проводилась спинномозговая пункция с эндолумбальной химиопротекцией метотрексатом (в соответствии с возрастными дозами), костномозговая пункция с подсчетом миелограммы и определением МОБ.

Непрерывная инфузия препарата 8 пациентам осуществлялась через программируемый инфузомат. В 1 случае введение проходило через программируемую одноразовую инфузионную помпу с периодичностью замены через 72 ч. Следует отметить, что несмотря на очевидное преимущество инфузионной помпы в виде увеличения мобильности пациента, нами отмечена погрешность в виде ускорения инфузии препарата от 30 мин до 2 ч, что при динамическом контроле не привело к увеличению токсичности. В 1 случае пациенту в связи с самопроизвольным удалением ЦВК в течение 30 мин после удаления была произведена установка ЦВК в яремную вену, введение препарата продолжено незамедлительно, без особенностей.

При применении блинатумомаба в общей группе детей нами не получено выраженных нежелательных явлений (НЯ), переносимость препарата была удовлетворительной. У 3 пациентов отмечен однократный эпизод лихорадки не выше 38,5 °С с 1-го по 3-й дни. Купирование лихорадки проводилось нестероидными противовоспалительными средствами с хорошим антипиретическим эффектом, дальнейшее введение выполнено в полном объеме, НЯ не отмечено. В 1 случае на 7-е сутки терапии у пациентки 5 лет была зафиксирована неврологическая токсичность III степени по шкале СТСАЕ в виде развития тонико-клонических судорог, что потребовало ее перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Судорожный синдром купирован введением реланиума с последующим назначением конвулекса в дозе 30 мг/кг/сут.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной в первые сутки эпизода токсичности, определялся слабовыраженный перивентрикулярный отек/глиоз, преимущественно в области задних рогов боковых желудочков. Пациентка консультирована врачом-неврологом, состояние расценено как токсическое поражение головного мозга на фоне ХТ блинатумомабом (рис. 2).

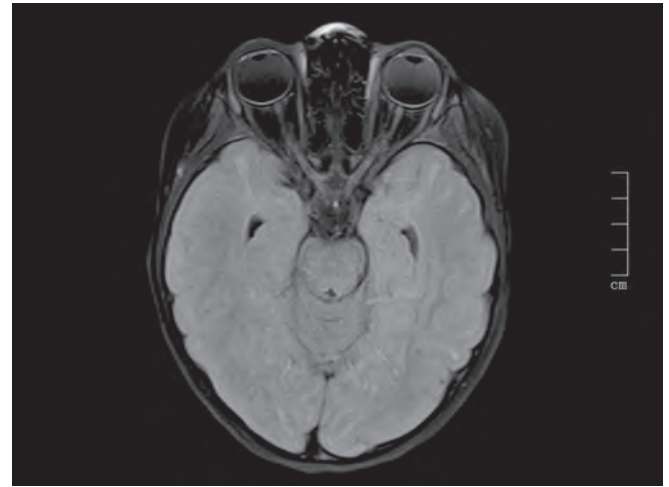


Рис. 2. МРТ пациентки в 1-е сутки проявления неврологической токсичности блинатумомаба. В режиме T2-FLAIR определяется слабовыраженный перивентрикулярный отек/глиоз, преимущественно в области задних рогов боковых желудочков

Fig. 2. MRI of the patient on the 1<sup>st</sup> day of manifestation of neurological toxicity of blinatumomab. In the T2-FLAIR mode mild periventricular edema/gliosis is determined, mainly in the region of the posterior horns of the lateral ventricles

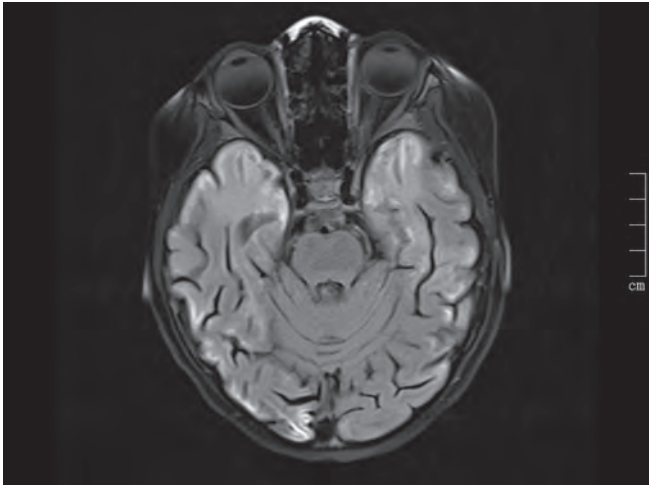
Пациентка находилась в ОРИТ 7 суток, на фоне проводимой противосудорожной, противоотечной терапии повторных эпизодов судорог отмечено не было, однако по данным контрольной МРТ наблюдалась отрицательная динамика: увеличение выраженности отека белого вещества головного мозга, преимущественно извилин и больших полушарий. С учетом отрицательной динамики (рис. 3) врач-невролог рекомендовал продолжать противосудорожную и противоотечную терапию (диакарб) в прежнем объеме, а также выполнить контрольное МРТ-исследование.

С учетом развившейся неврологической токсичности дальнейшее введение блинатумомаба не проводилось. По данным контрольной МРТ головного мозга, проведенного с интервалом 2 мес, отмечена положительная динамика в виде уменьшения ишемических/токсических изменений головного мозга (рис. 4).

Во всех остальных случаях отмечена удовлетворительная переносимость блинатумомаба, без НЯ.

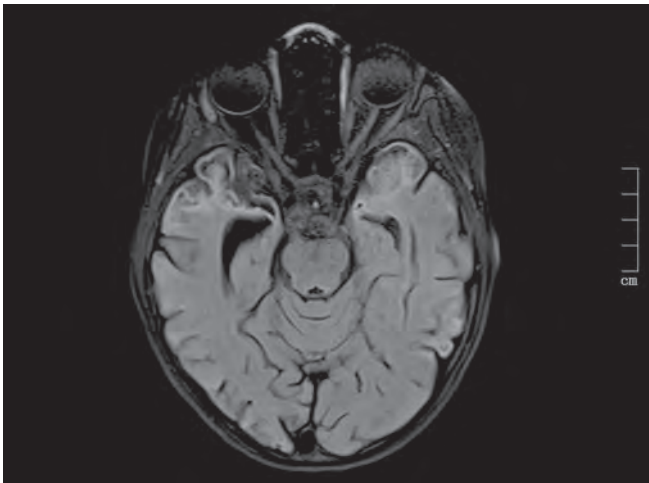
#### Обеспечение препаратом

С 26 декабря 2018 г. блинатумомаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения рефрактерного/рецидивирующего ОЛЛ у взрослых, а также ОЛЛ с персистенцией МОБ, что существенно расширило возможности проводимой терапии как взрослым, так и детям.



**Рис. 3.** Повторное МРТ-исследование пациентки, отрицательная динамика. В режиме T2-FLAIR определяется увеличение выраженности отека белого вещества мозга, преимущественно извилин, больших полушарий головного мозга

**Fig. 3.** Repeated MRI examination of the patient, negative dynamics. In the T2-FLAIR mode an increase in the severity of edema of the white matter of the brain, mainly convolutions, of the cerebral hemispheres is determined



**Рис. 4.** Контрольное МРТ-исследование пациентки спустя 2 мес. Отмечается положительная динамика в виде уменьшения ишемических/гипоксических изменений головного мозга

**Fig. 4.** Control MRI examination of the patient after 2 months. There is a positive trend in the form of a decrease in ischemic/hypoxic changes in the brain

С 2020 г. блинатумомаб включен Министерством здравоохранения Российской Федерации в группу № 31 высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) «Иммунотерапия острых лейкозов». При представлении пациента на врачебную комиссию возможно получение заключения о необходимости лечения препаратом за счет средств регионального бюджета, что, несомненно, существенно увеличило доступность блинатумомаба для взрослых больных [14, 15].

Это становится крайне важным с учетом стоимости упаковки препарата, установленной решением Минздрава России о согласовании предельных отпускных цен на жизненно важные лекарственные препараты, которая составляет в настоящий момент 156 071,54 руб. (табл. 2).

Несмотря на активное применение препарата у взрослых, широкое использование блинатумомаба у пациентов детского возраста частично лимитировано не только высокой стоимостью курса терапии, но и отсутствием в настоящее время обеспечения препаратом за счет средств федерального бюджета. Безусловно, стоимость полного цикла терапии определяется весом пациента. Например, для лечения пациента детского возраста весом менее 45 кг необходимо в среднем 14 флаконов препарата, стоимость цикла терапии в таком случае составит 2 185 001,56 руб.

Существенную помощь в обеспечении препаратом пациентов детского возраста оказывают благотворительные организации. Больным, находящимся на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, помогают благотворительные фонды «Линия жизни», «Святое Белогорье» и «Подари жизнь».

В 2021 г. рабочая группа НИИ детской онкологии и гематологии выступила с инициативой о включении в перечень нового вида ВМП «Лечение ОЛЛ у детей с применением моноклональных антител». Поданная заявка на включение данного вида ВМП в программу государственных гарантий была удовлетворена, что с 2022 г. позволит активно использовать блинатумомаб в рамках оказания ВМП на базе федеральных центров в формате «бридж-терапии».

### Обсуждение

Блинатумомаб является уникальным препаратом, который продемонстрировал свою эффективность в большом числе исследований как у детей, так и у взрослых [3–9]. Препарат применяется как в случае первичной терапии, так и при рецидивных и рефрактерных формах ОЛЛ [10–12].

Особое внимание требуется уделить тому, что препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при использовании у пациентов детского возраста как при рецидивах/рефрактерном течении В-линейного ОЛЛ с персистенцией МОБ, так и в рамках протоколов терапии 1-й линии. Подобный широкий спектр показаний определяет возможность его применения в различных учреждениях здравоохранения. Наш опыт продемонстрировал использование блинатумомаба на базе национального центра. Несмотря на очевидную эффективность, в том числе у пациентов детского возраста, показанную в многочисленных исследованиях, сохраняется вопрос о токсичности препарата и особенностях его применения на базе региональных центров [14]. Наш опыт показал, что команда учреждения, где применяется блинатумомаб, должна быть готова к немедленному реагированию для купирования возможных осложнений, и она должна быть мультидисциплинарной [16, 17].

Опыт работы НИИ детской онкологии и гематологии свидетельствует о том, что переносимость препарата была удовлетворительной, а токсичность терапии носила управляемый характер. Особенности использования блинатумомаба при контроле переносимости

Таблица 2. Стоимость препарата блинатумомаб (Блинцито), по данным Государственного реестра лекарственных средств (электронный ресурс): <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>  
Table 2. The cost of the drug blinatumomab (Blinicyto) according to the State Register of Medicines (electronic resource): <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

№	МНН International non-proprietary name	Торговое наименование Trade name	Лекарственная форма/дозировка/ упаковка Dosage form/dosage/ packaging	Владелец регистрационного удостоверения/производитель/упаковщик/ выпускающий контроль (ини/патин) Marketing authorization holder/manufacturer/ packer/issuing control	Код АТХ Code ATC	Количество в потребительской упаковке Quantity in consumer packaging	Пределная цена руб. без НДС Price limit rub. without value added tax	Цена указана за первичную упаковку The price is for primary packaging	№ регистрационного удостоверения Registration certificate number	Дата регистрации цены (№ решения) Price registration date (decision No.)	Штрих-код (EAN13) Barcode (EAN13)	Дата вступления в силу Effective date
1	Блинатумомаб Blinatumomab	Блинцито Blinicyto	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий — 35 мкг - флаконы (1)/в комплекте с раствором стабилизатора для приготовления раствора для инфузий, флаконы (1), 10 мл / — пакеты картонные Powder for preparing a concentrate for preparing a solution for infusion — 35 µg, - bottles (1)/complete with a stabilizer solution for preparing a solution for infusion, bottles (1), 10 ml / — cardboard packs	Вл. Амлжен Европа Б.В., Нидерланды (NL804580479B01); Перв. Уп. Пр. Амлжен Технолоджи (Айрленд) Анлимитед Компани, Ирландия (IE6435665J); Вып. к. Втор. Уп. Открытое акционерное общество «Фармстандарт — Уфимский витаминный завод» (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия (0274036993) Amgen Europe B.V., the Netherlands (NL804580479B01); First Unit of the Project Amjen Technology (Ireland) Unlimited Company, Ireland (IE6435665J); Issue No. Second Unit Open Joint Stock Company Pharmsstandard — Ufa Vitamin Plant (JSC "Pharmsstandard-UfaVITA"), Russia (0274036993)	L01XC19	1	156 071.54	—	ЛП-004035	26.06.2020 20-4-4139328-ИЗМ	4601808013931	26.06.2020

расширяют возможности для его использования на базе отделений детской онкологии-гематологии субъектов Российской Федерации. Команда НИИ детской онкологии и гематологии осуществляет курацию ряда подобных центров и в реальном времени проводит оценку осложнений и эффективности введения препарата.

Возможности подобной терапии будут значимо расширены благодаря включению блинатумомаба в программу государственных гарантий с 2022 г. Это позволит в скором времени накопить большой опыт терапии, в том числе в контексте борьбы с нежелательными явлениями.

Все это позволит улучшить результаты терапии ОЛЛ как с точки зрения первичного заболевания,

так и в случае его рецидива или рефрактерного течения.

### Заключение

Терапия ОЛЛ с использованием блинатумомаба в настоящее время является эффективной и безопасной в контексте «бридж-терапии» рецидивных и рефрактерных форм. Благодаря накоплению опыта применения, стало возможным прогнозировать и купировать имеющуюся токсичность препарата. Включение блинатумомаба в программу государственных гарантий в 2022 г. позволит повысить доступность инновационных методов лечения В-лимфоидной ОЛЛ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pui C.H., Nichols K.E., Yang J.J. Somatic and germline genomics in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(4):227–40. doi: 10.1038/s41571-018-0136-6.
- Jeha S., Pei D., Choi J., Cheng C., Sandlund J.T., Coustan-Smith E., Campana D., Inaba H., Rubnitz J.E., Ribeiro R.C., Gruber T.A., Raimondi S.C., Khan R.B., Yang J.J., Mullighan C.G., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V., Pui C.-H. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3377–91. doi: 10.1200/JCO.19.01692.
- Benjamin J.E., Stein A.S. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(3):142–56. doi: 10.1177/2040620716640422.
- Locatelli F., Whitlock J., Peters C., Chen-Santel C., Chia V., Dennis R.M., Heym K.M., Katz A.J., Kesh M.A., Spoto R., Tu H., Tuglus C.A., Verma A., Vinti L., Wilkes J.J., Zubarovskaja N., Zugmaier G., von Stackelberg A., Sun W. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(9):2473–8. doi: 10.1038/s41375-020-0770-8.
- Hoffman L.M., Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD 19/CD3 BiTE® antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications. *Front Oncol.* 2014;4:63. doi: 10.3389/fonc.2014.00063.
- Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P.A., Bargou R. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 2012;136(3):334–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.013.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Gokbuget N., Zugmaier G., Klinger M., Kufer P., Stelljes M., Viardot A., Horst H.A., Neumann S., Brüggemann M., Ottmann O.G., Burmeister T., Wessiepe D., Topp M.S., Bargou R. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017;102(4):e132–5. doi: 10.3324/haematol.2016.153957.
- Jasinski S., De Los Reyes F., Yametti G.C., Pierre J., Raetz E., Caroll W.L. Immunotherapy in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia: Advances and ongoing challenges. *Paediatr Drugs.* 2020;22(5):485–99. doi: 10.1007/s40272-020-00413-3.
- Achtari M., Kum-Ja Lee, Weissman A., Tulpule S., Aldoss I., Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1301–10. doi: 10.2147/TCRM.S84261.
- Queudeville M., Ebiger M. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia – from salvage to first line therapy (a systematic review). *J Clin Med.* 2021;10(12):2544. doi: 10.3390/jcm10122544.
- Jain T., Litzow M.R. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):25–34. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.25.
- Inaba H., Pui C.-H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38(4):595–610. doi: 10.1007/s10555-019-09834-0.
- Шуваев В.А., Ушакова О.В., Мулло Э.И., Толстых Т.В., Трипутень Н.З. Использование блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе в муниципальном здравоохранении: клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология.* 2021;14(2):198–203. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-198-203. [Shuvaev V.A., Ushakova O.V., Mullo E.I., Tolstykh T.V., Triputen N.Z. Use of Blinatumomab in Acute Lymphoblastic Leukemia in Municipal Healthcare: A Case Report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2021;14(2):198–203. (In Russ.)].
- Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелехова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капланов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Маркова И.В., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Аюбова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: российское мультицентровое исследование. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(2):145–53. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153. [Bondarenko S.N., Parovichnikova E.N., Maschan A.A., Baranova O.Yu., Shelekhova T.V., Doronin V.A., Mel'nichenko V.Ya., Kaplanov K.D., Uspenskaya O.S., Sokolov A.N., Myakova N.V., Moiseev I.S., Markova I.V., Darskaya E.I., Smirnova A.G., Bykova T.A., Ayubova B.I., Samorodova I.A., Babenko E.V., Barkhatov I.M., Gindina T.L., Kulagin A.D., Afanas'ev B.V. Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Multicenter Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2019;12(2):145–53. (In Russ.)].
- Fuster J.L., Bautista F., Gonzales B., Fernandez J.M., Rives S., Dapena J.L., Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(9):1963–6. doi: 10.1007/s12094-021-02590-0.
- Locatelli F., Zugmaier G., Merger N., Bader P., Jeha S., Schlegel P., Bourquin J.-P., Handgretinger R., Brethon B., Rossig C., Chen-Santel C. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):77. doi: 10.1038/s41408-020-00342-x.