

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Aufbau des BiTE <sup>®</sup> -Antikörperkonstrukts Blinatumomab .....	7
Abbildung 2-2: Wirkweise des BiTE <sup>®</sup> -Antikörperkonstrukts .....	8
Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE <sup>®</sup> -Antikörperkonstrukts .....	9
Abbildung 2-4: Der zelluläre Wirkmechanismus von Blinatumomab an der zytolytischen Immunsynapse.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager Antibody Construct)
bzw.	Beziehungsweise
CAM	Zelladhäsionsmolekül (Cell Adhesion Molecule)
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
d. h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EU	Europäische Union
IFN	Interferon
IgG <sub>1</sub>	Immunglobulin G <sub>1</sub>
IL	Interleukin
inkl.	Inklusive
kD	Kilo Dalton
M	Molar
MAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
µg	Mikrogramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NK	Natürliche Killerzellen
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv / negativ
PZN	Pharmazentralnummer
TAA	Tumorassoziiertes Antigen (Tumor-Associated Antigen)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
V <sub>H</sub>	Variable schwere Kette (Variable Heavy Chain)
V <sub>L</sub>	Variable leichte Kette (Variable Light Chain)
v. a.	Vor allem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Blinatumomab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>BLINCYTO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC19</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11182837	EU/1/15/1047/001	38,5 µg	1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator)
EU: Europäische Union; µg: Mikrogramm; PZN: Pharmazentralnummer			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Blinatumomab ist ein murines, rekombinantes und einkettiges Antikörperkonstrukt der bispezifischen T-Zell- verstärkenden Antikörperkonstrukt (BiTE<sup>®</sup>)-Klasse, welches entwickelt wurde, um T-Zellen gegen Cluster of Differentiation (CD) 19-exprimierende B-Zellen zu aktivieren (1). Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen, wie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL), exprimiert (2). Nahezu alle B-ALL-Patientinnen und Patienten (95 bis 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf (3). Der Entwicklung von Blinatumomab liegen zwei murine, monoklonale Antikörper (MAb) zugrunde: HD37, welcher das Pan-B-Zell-Antigen CD19 erkennt und L2K-07, welcher spezifisch an das T-Zell-Rezeptor-assoziierte Antigen CD3 bindet. Bei Blinatumomab wurden die jeweiligen Antigen-erkennenden variablen Domänen der beiden Antikörper in einer Polypeptidkette kombiniert. Blinatumomab ist ein nicht-glykosyliertes monomeres Protein aus 504 Aminosäuren mit einem Gewicht von ca. 55 kD und weist damit nur etwa ein Drittel der Größe eines klassischen Antikörpers auf (siehe Abbildung 2-1) (4, 5).

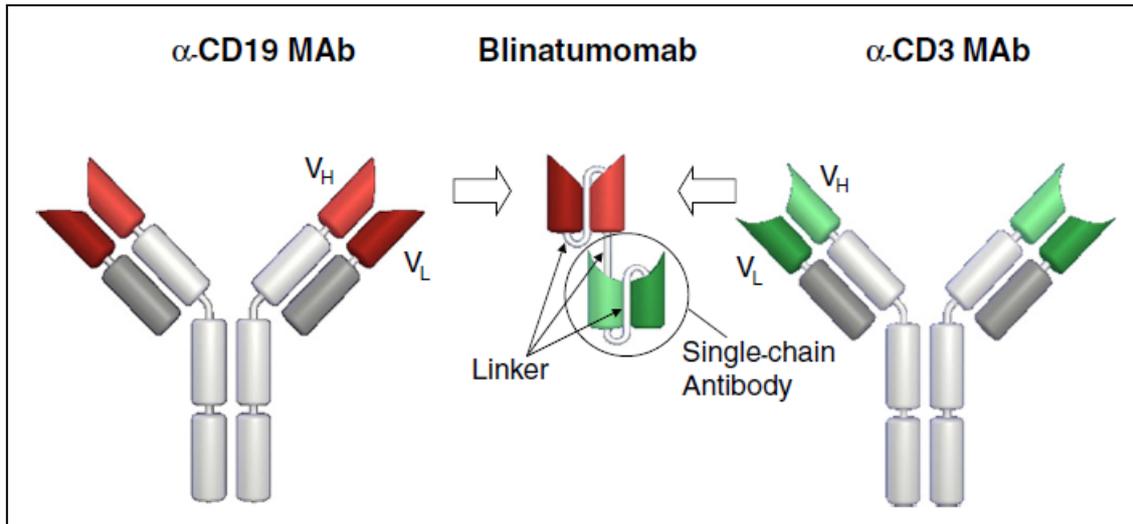


Abbildung 2-1: Aufbau des BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukts Blinatumomab

CD: Cluster of Differentiation; MAb: Monoklonaler Antikörper; VH: Variable schwere Kette; VL: Variable leichte Kette

Quelle: (4, 6)

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und in Deutschland zugelassene BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt und wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von

- Erwachsenen mit CD19-positiver (CD19+), rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Bei Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben,
- Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-), CD19+ B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %,
- Pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph-, CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist,
- Pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-, CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie,
- Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie,

wobei die therapeutische Wirkung auf der selektiven Kopplung von T-Zellen an Tumorzellen basiert (2, 7). Der Wirkmechanismus der BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukte ist grafisch in Abbildung 2-2 dargestellt. BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukte wirken wie kurze Adaptermoleküle,

die durch Bindung an CD3 die T-Zellen in die direkte Nachbarschaft zu den an CD19 gebundenen leukämischen Tumorzellen und gesunden B-Zellen dirigieren und daraufhin die Signalkaskade des T-Zell-Rezeptorkomplexes auslösen (siehe Abbildung 2-2). Die nachfolgende Eliminierung der Tumorzellen durch Induktion von Apoptose entspricht der beabsichtigten therapeutischen Wirkung (5, 8).

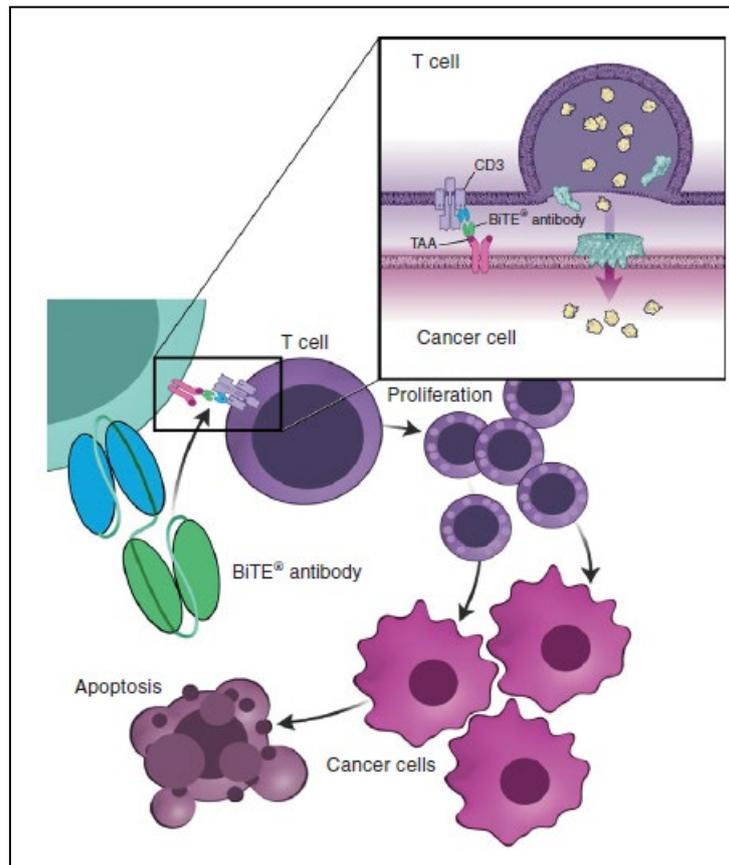


Abbildung 2-2: Wirkweise des BiTE®-Antikörperkonstrukts

BiTE®: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; CD: Cluster of Differentiation; TAA: Tumorassoziiertes Antigen

Quelle: (8)

Im Gegensatz zu konventionellen Antikörpern der Immunglobulin G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>)-Klasse, die Tumorzellen vornehmlich über eine durch natürliche Killerzellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten vermittelte, Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität abtöten, jedoch dabei keine T-Zellen rekrutieren, nutzen BiTE®-Antikörperkonstrukte das hohe zytotoxische Potenzial von T-Zellen aus (siehe Abbildung 2-3).

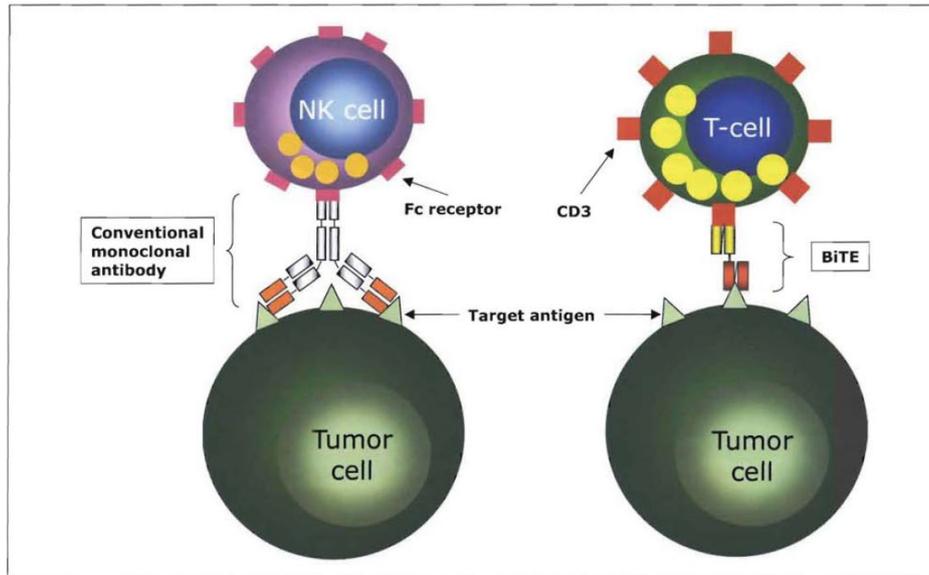


Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukts

Anmerkung: Monoklonaler Antikörper links, BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt rechts in der Abbildung

BiTE<sup>®</sup>: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; CD: Cluster of Differentiation; NK: Natürliche Killerzellen

Quelle: (9)

Unabhängig von der Präsentation von Peptidantigenen durch Tumorzellen oder der Spezifität des T-Zell-Rezeptors können BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukte T-Zellen direkt an Krebszellen heranführen (5, 9). BiTE<sup>®</sup>s umgehen damit Mechanismen, die normalerweise die T-Zell-Aktivierung kontrollieren, wie die Interaktion zwischen MHC-(Major Histocompatibility Complex) Klasse-I-Molekülen und dem T-Zell-Rezeptor der zytotoxischen T-Zelle (10); eine Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen ist für eine durch ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt vermittelte Lyse nicht notwendig. Es ist daher anzunehmen, dass die Aktivität von, durch BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukte aktivierten, T-Zellen durch wesentliche Mechanismen der Immunevasion nicht beeinträchtigt wird (5). Von allen T-Zell-Populationen im Organismus vermitteln die CD8- und CD4-positiven Effektor- bzw. Gedächtnis-T-Zellen den nachweislich größten Teil der Aktivität der BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukte (11).

Blinatumomab aktiviert T-Zellen bereits in sehr niedrigen Konzentrationen im piko- bis femtomolaren Bereich, was zeigt, dass das Antikörperkonstrukt die natürliche MHC-Klasse-I / Peptid-Interaktion mit dem T-Zell-Rezeptor simuliert. T-Zellen werden durch BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukte jedoch nur dann aktiviert, wenn das BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt zudem an eine CD19-exprimierende B-Zelle gebunden hat (5, 9, 12). Die beabsichtigte therapeutische Wirkung ist dabei die Eliminierung der Tumorzellen, bei Blinatumomab also der leukämischen B-Vorläufer-ALL-Zellen. Zunächst bindet Blinatumomab an die CD19-exprimierende B-Zelle mit einer Affinität von  $1,49 \times 10^{-9}$  M. Im Anschluss werden die CD3-präsentierenden T-Zellen mit einer niedrigeren Affinität von  $2,6 \times 10^{-7}$  M rekrutiert und nachfolgend aktiviert (4, 13).

Durch die über CD19 und CD3 vermittelte Bindung induziert Blinatumomab vorübergehend die Ausbildung einer „zytolytischen Immunsynapse“ zwischen der Tumorzelle und einer zytotoxischen T-Zelle (Abbildung 2-4). An dieser Synapse fusionieren dann mit Granzymen und Perforinen beladene Granula mit der T-Zell-Membran und entlassen ihren toxischen Inhalt in die Synapse. Das so freigesetzte Perforin bildet anschließend Poren in der Zellmembran der malignen B-Zelle, die in weiterer Folge sowohl als Eintrittsstellen für die Granzyme dienen als auch für die Freisetzung des zytosolischen Inhalts verantwortlich sind (5).

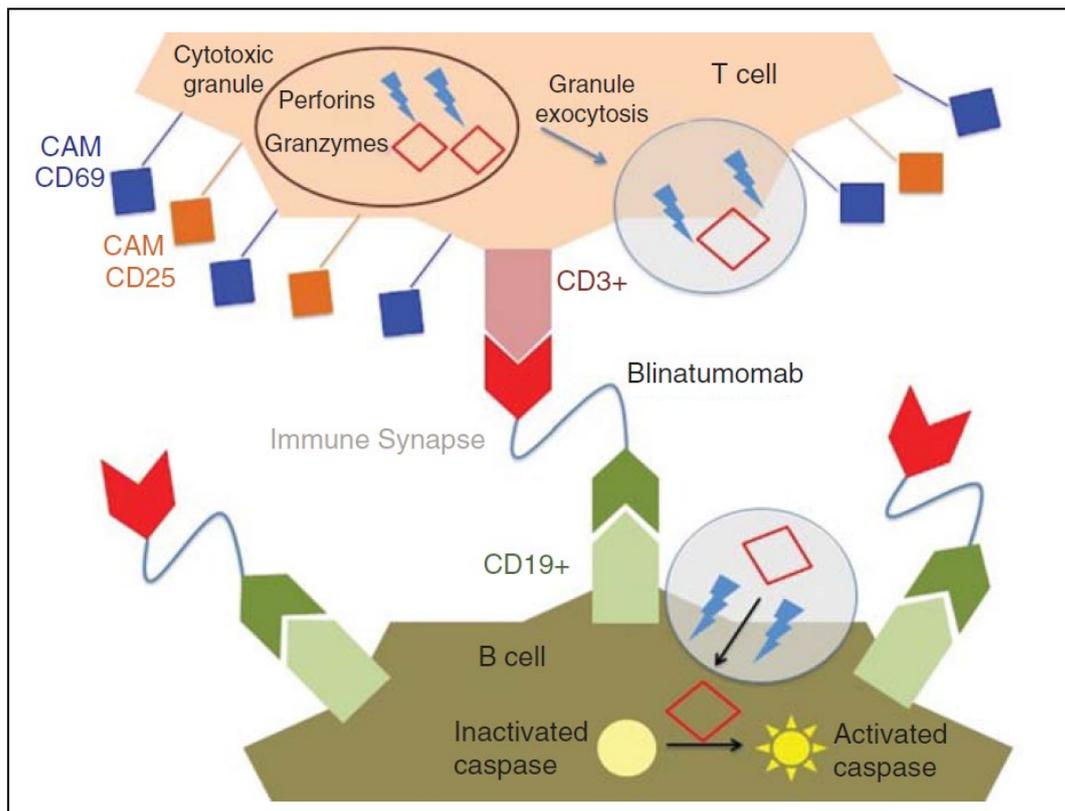


Abbildung 2-4: Der zelluläre Wirkmechanismus von Blinatumomab an der zytolytischen Immunsynapse

CAM: Zelladhäsionsmolekül; CD: Cluster of Differentiation

Quelle: (14)

Mit der Perforation der Membran der malignen B-Zelle und den dadurch aufgenommenen Granzymen (v. a. Granzym B) werden Caspasen aktiviert und in Folge die Apoptose der Tumorzelle ausgelöst. Zielzellen, die von durch Blinatumomab-aktivierten T-Zellen angegriffen wurden, weisen alle Kennzeichen einer Apoptose auf, einschließlich Blasenbildung der Membran und Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Fragmentierung. Gleichzeitig mit der Zerstörung der Zielzellen wird die zytolytisch aktive T-Zelle weiter aktiviert. Auf ihrer Oberfläche erscheinen die T-Zell-Aktivierungsmarker CD69 und CD25 sowie Zelladhäsionsmoleküle. Blinatumomab-aktivierte T-Zellen setzen außerdem vorübergehend entzündungsfördernde Zytokine frei, produzieren weitere Granzyme und Perforine, sodass die Granula als Grundlage für die serielle Lyse von Krebszellen aufgefüllt werden. Zudem proliferieren BiTE<sup>®</sup>-aktivierte T-Zellen vor Ort, wodurch sich ihre Anzahl im Zielgewebe

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

weiter erhöht (5). Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms bzw. der BCR-ABL1 (Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1)-Status hat keinen Einfluss auf den Wirkmechanismus von Blinatumomab. Dieses wirkt somit auch bei Versagen von TKIs, selbst bei Vorliegen einer T315I-Mutation.

**Pharmakodynamik**

Pharmakodynamisch zeigt sich bei Patientinnen und Patienten, bei denen Blinatumomab über eine vierwöchige intravenöse Dauerinfusion angewendet wird, eine konsistente Immunantwort: Bereits ab einer Blinatumomab-Dosis von 9 µg / Tag ist ein schneller Rückgang aller B-Zellen bis unterhalb der Messgrenze und ein vorübergehender Anstieg von Zytokinen messbar. Während der zweiwöchigen infusionsfreien Zeit zwischen den Behandlungszyklen findet keine Erholung der B-Zellen statt (15).

Sowohl nach Start der Blinatumomab-Infusion als auch nach Dosisescalation findet nach initialer T-Zell-Aktivierung eine Umverteilung und Migration der peripheren T-Zellen statt (d. h. Adhäsion der T-Zellen an das Endothel der Blutgefäße und / oder Transmigration in das Gewebe). Die Anzahl der messbaren T-Zellen sinkt dabei innerhalb von ein bis zwei Tagen stark ab, kehrt dann aber in den nächsten sieben bis 14 Tagen bei den meisten Patientinnen und Patienten wieder auf die ursprünglichen Werte zurück. Ein Anstieg der T-Zellzahl (T-Zell-Expansion) über den Ausgangswert hinaus wurde nur bei wenigen Patientinnen und Patienten beobachtet (15, 16).

Von den in dieser Phase messbaren Zytokinen (Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interferon (IFN)- $\gamma$ ) sind IL-6, IL-10 und IFN- $\gamma$  am deutlichsten erhöht. Diese vorübergehende Erhöhung der Zytokine wird jedoch nur in den ersten zwei Tagen nach Infusionsstart beobachtet; danach sinken die Werte wieder auf die ursprünglichen Werte zurück. Zu Beginn der folgenden Behandlungszyklen findet ein Anstieg der Zytokine im Vergleich zum ersten Behandlungszyklus nur noch bei wenigen Patientinnen und Patienten und weniger stark ausgeprägt statt (15, 17).

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
BLINCYTO <sup>®</sup> 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.			
BLINCYTO <sup>®</sup> 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.	Ja	23.01.2025	F
BLINCYTO <sup>®</sup> 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.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; inkl.: Inklusive Quelle: (7)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO<sup>®</sup> entnommen (7).

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL.	23.11.2015
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.	23.08.2018
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.	18.01.2019
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.	22.12.2020
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.	24.06.2021
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; inkl.: Inklusive; MRD: Minimale Resterkrankung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO® entnommen (7). Angaben, die sich auf die europäische Zulassungserteilung und den Orphan Drug Status beziehen, sind dem European Public Assessment Report entnommen (18, 19).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Blinatumomab wurde auf die Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben) zurückgegriffen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Goebeler M-E, Bargou R 2016. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. *Leukemia & Lymphoma*. 57(5): 1021-1032. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2016.1161185>
2. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. 2017. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 376(9): 836-847. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>
3. Hoelzer D 2011. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011: 243-249. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.243>
4. Amgen Inc. 2016. Investigator's Brochure Blinatumomab (AMG 103).
5. Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, et al. 2012. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther*. 136(3): 334-342. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.013>
6. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. 2012. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*. 119(26): 6226-6233. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-01-400515>
7. Amgen GmbH 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 05.02.2025]
8. Stieglmaier J, Benjamin J, Nagorsen D 2015. Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 15(8): 1093-1099. <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2015.1041373>
9. Baeuerle PAR, C.; Kufer, P. 2008. BiTE: A new class of antibodies that recruit T-cells. *Drugs of the Future*. 33(2): 10. <http://dx.doi.org/10.1358/dof.2008.033.02.1172578>
10. Dreier T, Baeuerle PA, Fichtner I, et al. 2003. T cell 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*. 170(8): 4397-4402. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.170.8.4397>

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Nagorsen D, Baeuerle PA 2011. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res.* 317(9): 1255-1260. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.03.010>
12. Kaplan JB, Grischenko M, Giles FJ 2015. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Invest New Drugs.* 33(6): 1271-1279. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-015-0289-4>
13. Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. 2002. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer.* 100(6): 690-697. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10557>
14. Rogala Bea 2015. Blinatumomab: enlisting serial killer T-cells in the war against hematologic malignancies. *Expert Opinion on Biological Therapy* 15(6): 13. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1041912>
15. Amgen Europe B.V. 2025. Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III. Stand: 10.02.2025. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf) [Abgerufen am: 10.02.2025]
16. Zhu M, Wu B, Brandl C, et al. 2016. Blinatumomab, a Bispecific T-cell Engager (BiTE®) for CD-19 Targeted Cancer Immunotherapy: Clinical Pharmacology and Its Implications. *Clin Pharmacokinet.* 55(10): 1271-1288. <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-016-0405-4>
17. Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, et al. 2015. FDA Approval: Blinatumomab. *Clin Cancer Res.* 21(18): 4035-4039. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-15-0612>
18. European Medicines Agency (EMA) 2025. BLINCYTO: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/blincyto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/blincyto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [Abgerufen am: 10.02.2025]
19. European Medicines Agency (EMA) 2025. Blincyto: Authorisation details. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto> [Abgerufen am: 11.02.2025]