

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (Blincyto®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
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

	Seite
Abbildung 2-1: Aufbau des BiTE [®] Moleküls Blinatumomab	7
Abbildung 2-2: Wirkweise der BiTE [®] Technologie	8
Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE [®] Moleküls	9
Abbildung 2-4: Der zelluläre Wirkmechanismus von Blinatumomab an der zytolytischen Immunsynapse.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
<i>BCR::ABL1</i>	Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
BiTE [®]	Bispezifisches T-cell-engager Molekül (bispecific T-cell engager)
CAM	Zelladhäsionsmolekül (cell adhesion molecule)
CD	Cluster of differentiation
CD19+	CD19-positiv
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
IFN	Interferon
IgG ₁	Immunglobulin G ₁
IL	Interleukin
M	Molar
MHC	Major histocompatibility complex
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
NK	Natürliche Killerzellen
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv / -negativ
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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

Wirkstoff:	Blinatumomab
Handelsname:	BLINCYTO®
ATC-Code:	L01FX07

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

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)

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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Blinatumomab ist ein murines, rekombinantes und einkettiges Antikörperkonstrukt der Klasse der bispezifischen T-cell-engager Moleküle (bispecific T-cell engager, BiTE®)-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 2 murine, monoklonale Antikörper 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 Kilo Dalton (kD) und weist damit nur etwa ein Drittel der Größe eines klassischen Antikörpers auf (siehe Abbildung 2-1) (4, 5).

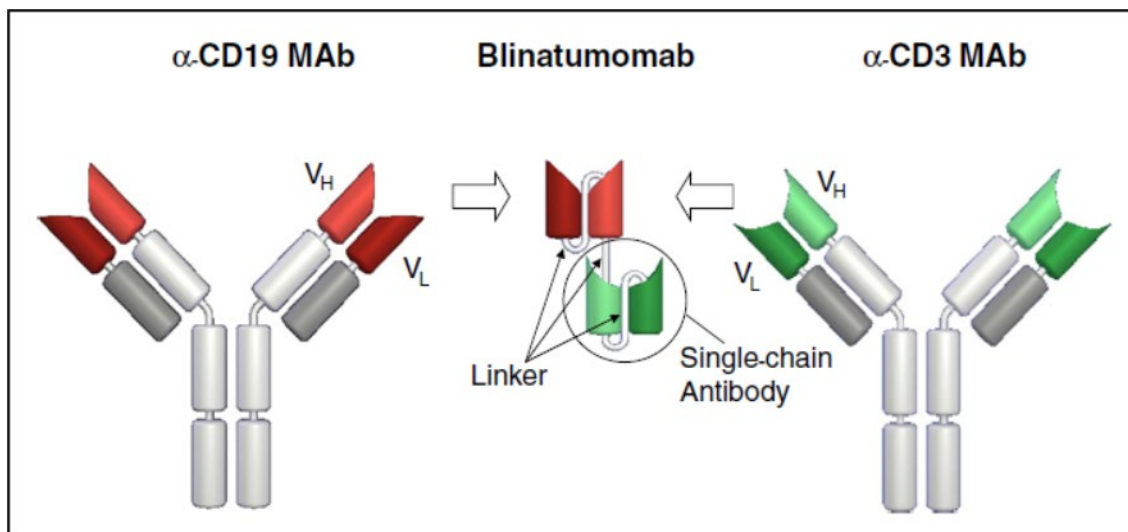


Abbildung 2-1: Aufbau des BiTE® Moleküls Blinatumomab

Quellen: (4, 6)

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und in Deutschland zugelassene BiTE® Molekül und wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von

- Erwachsenen mit CD19-positiver (CD19+), rezidivierter 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 (minimal residual disease, 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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® Technologie ist grafisch in Abbildung 2-2 dargestellt. BiTE® Moleküle 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).

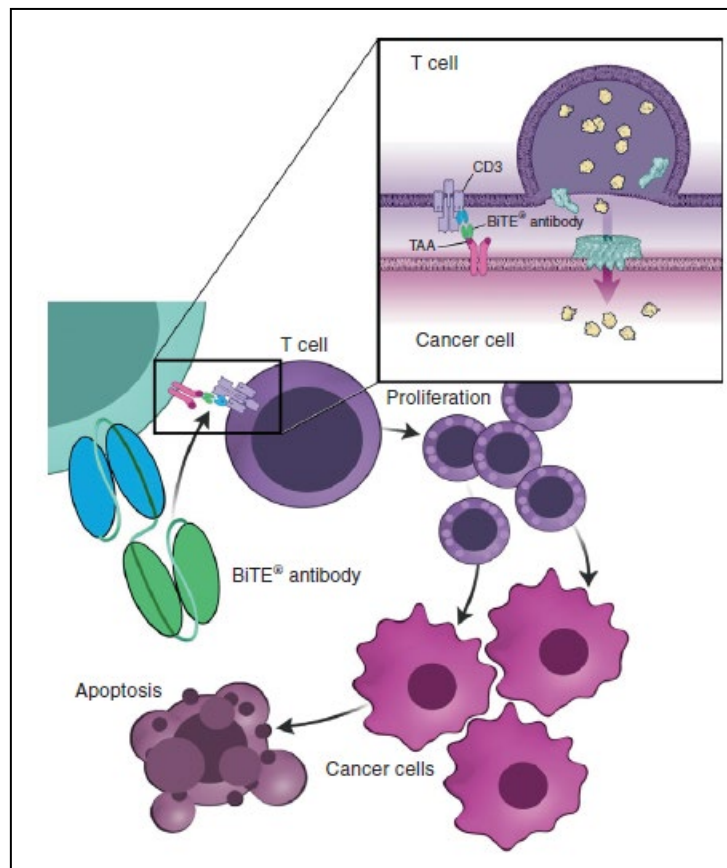


Abbildung 2-2: Wirkweise der BiTE® Technologie

Quelle: (8)

Im Gegensatz zu konventionellen Antikörpern der Immunglobulin G₁ (IgG₁)-Klasse, die Tumorzellen vornehmlich über eine durch natürliche Killerzellen (NK), Makrophagen und neutrophile granulozytenvermittelte, antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität

abtöten, jedoch dabei keine T-Zellen rekrutieren, nutzen BiTE® Moleküle das hohe zytotoxische Potenzial von T-Zellen aus (siehe Abbildung 2-3).

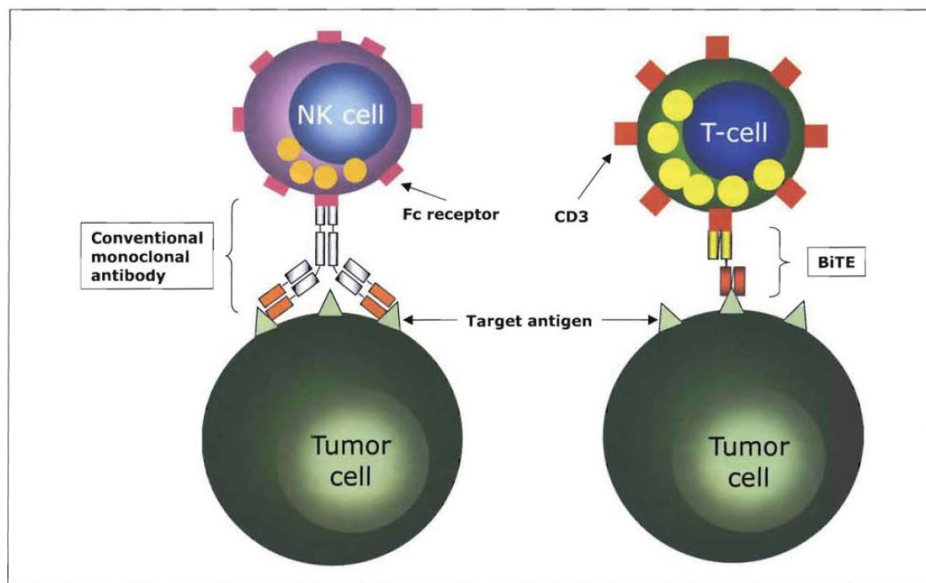


Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE® Moleküls

Anmerkung: Monoklonaler Antikörper links, BiTE® Molekül rechts in der Abbildung

Quelle: (9)

Unabhängig von der Präsentation von Peptidantigenen durch Tumorzellen oder von der Spezifität des T-Zell-Rezeptors können BiTE® Moleküle T-Zellen direkt an Krebszellen heranzuführen (5, 9). BiTE® umgehen damit Mechanismen, die normalerweise die T-Zell-Aktivierung kontrollieren, wie die Interaktion zwischen major histocompatibility complex (MHC)-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® Molekül vermittelte Lyse nicht notwendig. Es ist daher anzunehmen, dass die Aktivität von durch BiTE® Moleküle 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® Moleküle (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® Moleküle jedoch nur dann aktiviert, wenn das BiTE® Molekül 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 $1,49 \times 10^{-9}$ Molar (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).

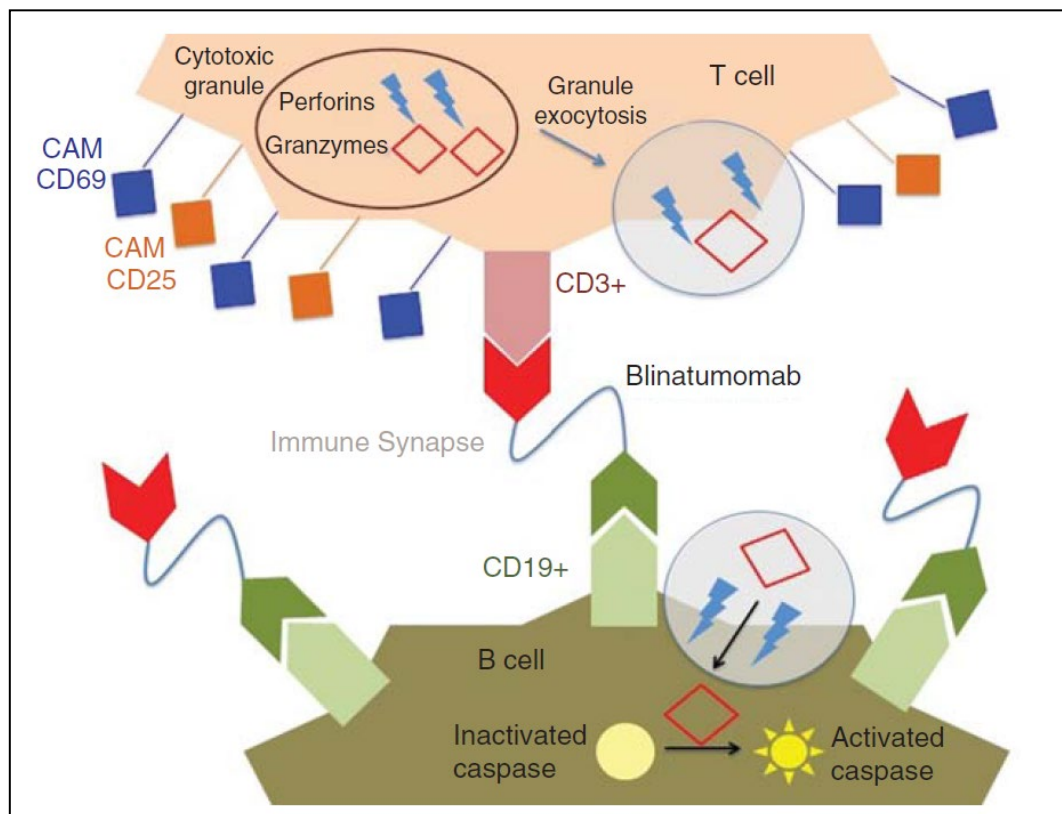


Abbildung 2-4: Der zelluläre Wirkmechanismus von Blinatumomab an der zytolytischen Immunsynapse

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 der Folge die Apoptose der Tumorzelle ausgelöst. Zielzellen, die von Blinatumomab-aktivierten T-Zellen angegriffen wurden, weisen alle Kennzeichen einer Apoptose auf, einschließlich Blasenbildung der Membran und Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, 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 (cell adhesion molecule, CAM). 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® aktivierte T-Zellen vor Ort, wodurch sich ihre Anzahl im Zielgewebe weiter erhöht (5). Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms bzw. der Status des breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 (*BCR::ABL1*) hat keinen Einfluss auf den Wirkmechanismus von Blinatumomab. Dieses wirkt somit auch bei Versagen von TKI, 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 1 bis 2 Tagen stark ab, kehrt dann aber in den nächsten 7 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- α und Interferon [IFN]- γ) sind IL-6, IL-10 und IFN- γ am deutlichsten erhöht. Diese vorübergehende Erhöhung der Zytokine wird jedoch nur in den ersten 2 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 deutschen 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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 ^a
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	ja	23.11.2015	A
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. ^b	ja	23.08.2018 23.01.2025	B
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %. ^c	ja	18.01.2019	C/F

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.	ja	22.12.2020	D
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. ^d	ja	24.06.2021 23.01.2025	E
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.	ja	23.01.2025	F
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ b: Für dieses Anwendungsgebiet war am 23.08.2018 zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „BLINCYTO[®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr 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.“ Am 23.01.2025 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter. c: Das Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in erster kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % wird in Dossier F abgebildet. Das Anwendungsgebiet der Erwachsenen in zweiter kompletter Remission wird in Dossier C betrachtet. d: Für dieses Anwendungsgebiet war am 24.06.2021 zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „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-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“ Am 23.01.2025 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO® 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 deutschen 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.

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

Nicht zutreffend

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Goebeler ME, Bargou R 2016. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. *Leukemia & Lymphoma*. 57(5): 1021-32. <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): 836-47. <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: 243-9. <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. *Pharmacology & Therapeutics*. 136(3): 334-42. <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): 6226-33. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-01-400515>
7. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
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): 1093-9. <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): 4397-402.
<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.170.8.4397>
11. Nagorsen D, Baeuerle PA 2011. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. Exp Cell Res. 317(9): 1255-60. <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): 1271-9. <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): 690-7. <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. 2026. Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
 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): 1271-88. <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): 4035-9. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-15-0612>