

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.06.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aufbau des BiTE [®] -Antikörperkonstrukts Blinatumomab	7
Abbildung 2-2: Wirkweise des BiTE [®] -Antikörperkonstrukts	8
Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE [®] -Antikörperkonstrukts	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
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (bispecific T-cell engager antibody construct)
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität. (complement-dependent cytotoxicity)
EPAR	European Public Assessment Report
MHC	Major histocompatibility complex
Ph	Philadelphia-Chromosom
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	rezidivierender oder refraktärer
TAA	Tumor assoziiertes Antigen (tumor-associated antigen)

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

Wirkstoff:	Blinatumomab
Handelsname:	BLINCYTO®
ATC-Code:	L01XC19

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.

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.

Blinatumomab ist ein murines, rekombinantes und einkettiges Antikörperkonstrukt der BiTE[®]-Klasse, welches entwickelt wurde, um T-Zellen gegen CD19-exprimierende B-Zellen zu aktivieren (Goebeler und Bargou 2016). 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 (Kantarjian et al. 2017); nahezu alle B-ALL-Patienten (95 bis 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf (Hoelzer 2011). Der Entwicklung von Blinatumomab liegen zwei 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 kD und weist damit nur etwa ein Drittel der Größe eines klassischen Antikörpers auf (siehe Abbildung 2-1) (Amgen 2016c; Nagorsen et al. 2012).

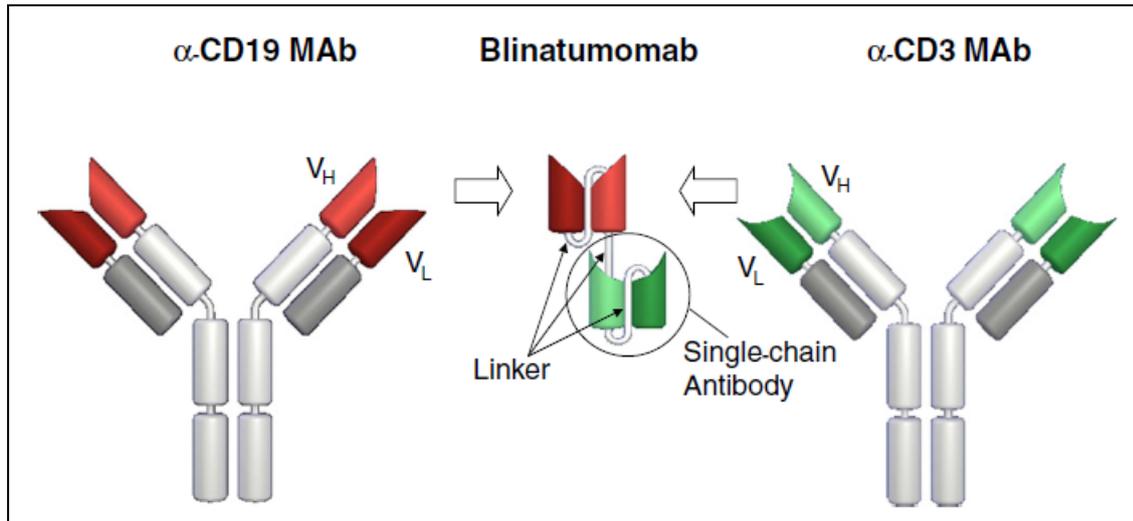


Abbildung 2-1: Aufbau des BiTE®-Antikörperkonstrukts Blinatumomab

Quelle: Amgen 2016c; Nagorsen et al. 2012

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und in Deutschland zugelassene bispezifische T-Zell-verstärkende (BiTE®)-Antikörperkonstrukt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), dessen Wirkweise auf der selektiven Kopplung von T-Zellen an Tumorzellen basiert (Kantarjian et al. 2017). Der Wirkmechanismus der BiTE®-Antikörperkonstrukte ist grafisch in Abbildung 2-2 dargestellt. BiTE®-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 (Nagorsen und Baeuerle 2011; Stieglmaier et al. 2015).

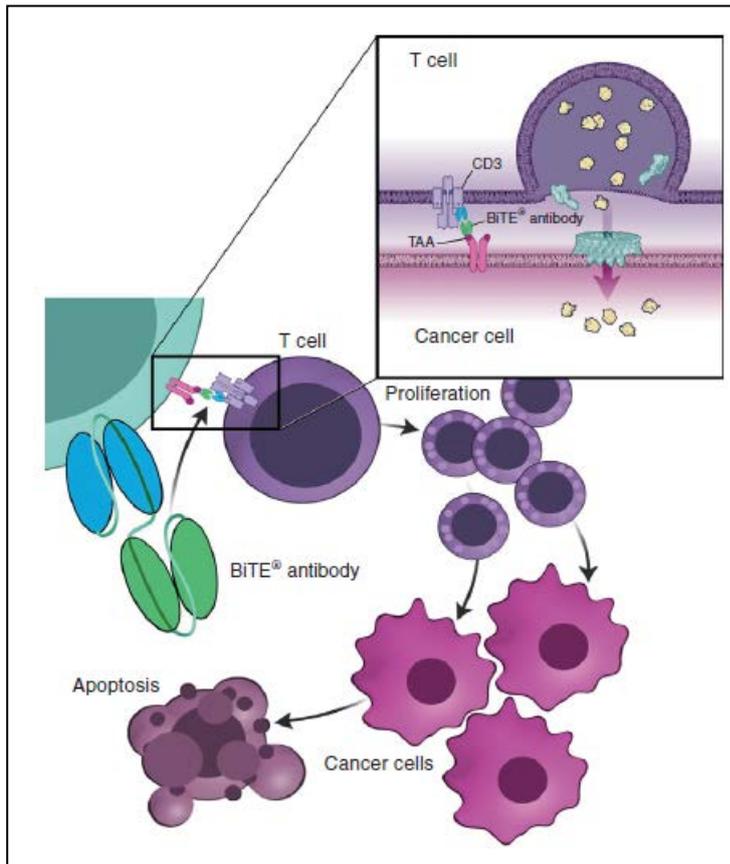


Abbildung 2-2: Wirkweise des BiTE®-Antikörperkonstrukts

BiTE®: bispecific T-cell engager; CD: Cluster of Differentiation; TAA: tumor-associated antigen

Quelle: Stieglmaier et al. 2015

Im Gegensatz zu konventionellen Antikörpern der IgG₁-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).

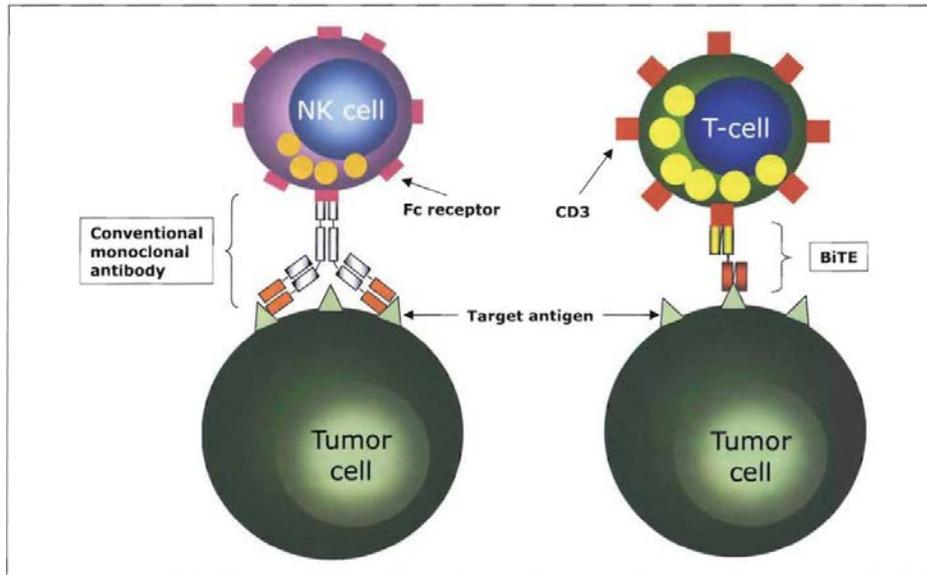


Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE[®]-Antikörperkonstrukts

Anm.: Monoklonaler Antikörper links, BiTE[®]-Antikörperkonstrukt rechts in der Abbildung

Quelle: Baeuerle et al. 2008

Unabhängig von der Präsentation von Peptidantigenen durch Tumorzellen oder der Spezifität des T-Zell-Rezeptors können BiTE[®]-Antikörperkonstrukte T-Zellen direkt an Krebszellen heranführen (Baeuerle et al. 2008; Nagorsen und Baeuerle 2011). BiTE[®]-Antikörperkonstrukte 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 (Dreier et al. 2003); eine Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen ist für eine durch ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt vermittelte Lyse nicht notwendig. Es ist daher anzunehmen, dass die Aktivität von, durch BiTE[®]-Antikörperkonstrukte aktivierten, T-Zellen durch wesentliche Mechanismen der Immunevasion nicht beeinträchtigt wird (Nagorsen und Baeuerle 2011).

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[®]-Antikörperkonstrukte.

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 stimuliert. T-Zellen werden durch BiTE[®]-Antikörperkonstrukte jedoch nur dann aktiviert, wenn das BiTE[®]-Antikörperkonstrukt zudem an eine CD19-exprimierende B-Zelle gebunden hat (Baeuerle et al. 2008; Kaplan et al. 2015; Nagorsen und Baeuerle 2011). 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 (Amgen 2016c; Dreier et al. 2002).

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 (Nagorsen und Baeuerle 2011).

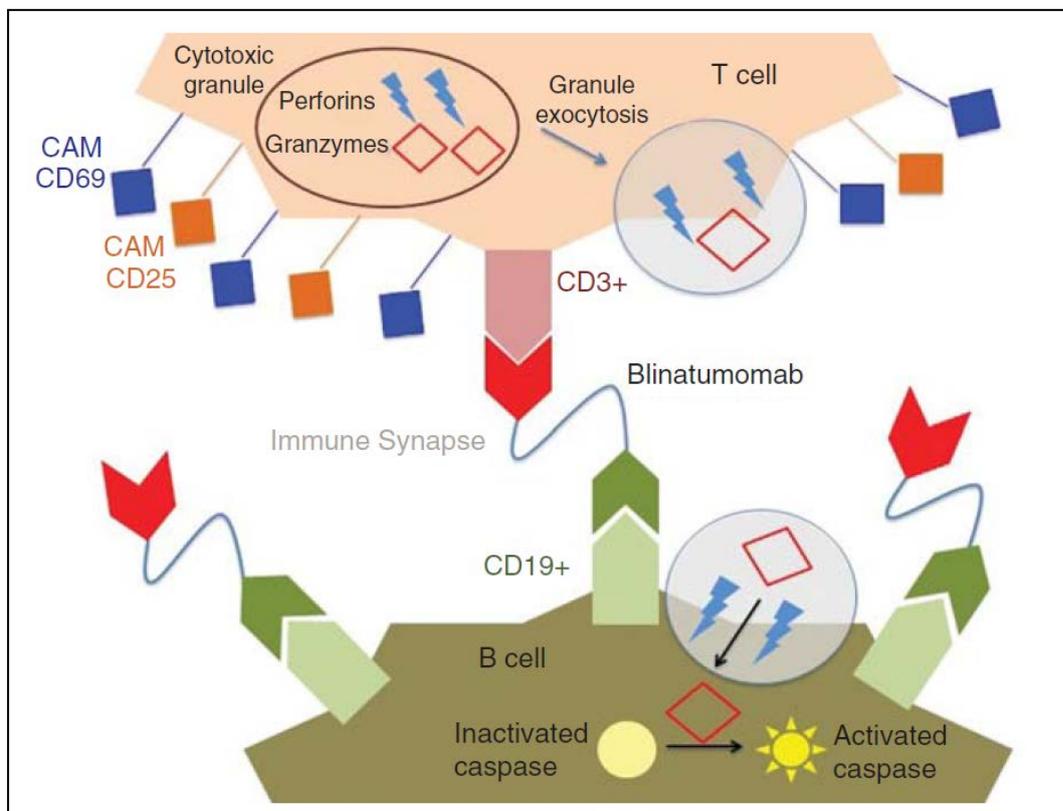


Abbildung 2-4: Der zelluläre Wirkmechanismus von Blinatumomab an der zytolytischen Immunsynapse

Quelle: Rogala et al. 2015

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 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[®]-aktivierte T-Zellen vor Ort, wodurch sich ihre Anzahl im Zielgewebe weiter erhöht (Nagorsen und Baeuerle 2011).

Pharmakodynamik

Pharmakodynamisch zeigt sich bei 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 (Amgen 2016b).

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 vierzehn Tagen bei den meisten Patienten wieder auf die ursprünglichen Werte zurück. Ein Anstieg der T-Zellzahl (T-Zell-Expansion) über den Ausgangswert hinaus wurde nur bei wenigen Patienten beobachtet (Amgen 2016b; Zhu et al. 2016).

Von den in dieser Phase messbaren Zytokinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α und IFN- γ) sind IL-6, IL-10 und IFN- γ 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 Patienten und weniger stark ausgeprägt statt (Amgen 2016b; Przepiorka et al. 2015).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Blinatumomab erhielt am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650.

Derzeit gibt es in Deutschland kein anderes Arzneimittel mit einem ähnlichen Wirkmechanismus, das bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) zugelassen ist.

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].

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 angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	ja	23.11.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: Amgen 2016a			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO[®] entnommen (Amgen 2016a). Angaben, die sich auf die europäische Zulassungserteilung und den Orphan Drug Status beziehen, sind dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen (EMA 2015).

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. 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.

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. Amgen 2016a. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2016. Verfügbar unter: https://www.blinicyto-rm.de/_files/527/blincyto-38_5-mikrogramm-pulver-201610.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
2. Amgen 2016b. Produktinformation BLINCYTO: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand Oktober 2016. Data on file.
3. Amgen 2016c. Investigator's brochure Blinatumomab (AMG 103). Data on file.
4. Baeuerle P. A., Reinhardt C. und Kufer P. 2008. BiTE: a new class of antibodies that recruit T-cells. Drugs of the Future 33 (2), S. 137–147.

5. Dreier T., Baeuerle P. A., 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*. The Journal of Immunology 170 (8), S. 4397–4402.
6. 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*. International Journal of Cancer 100 (6), S. 690–697.
7. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Assessment report BLINCYTO. EMEA/H/C/003731/0000. EMA/CHMP/469312/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
8. Goebeler M.-E. und Bargou R. 2016. *Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy*. Leukemia & Lymphoma 57 (5), S. 1021–1032.
9. Hoelzer D. 2011. *Novel Antibody-Based Therapies For Acute Lymphoblastic Leukemia*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2011 (1), S. 243–249.
10. Kantarjian H. M., Stein A. S., Gökbuget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. New England Journal of Medicine 376 (9), S. 836–847.
11. Kaplan J. B., Grischenko M. und Giles F. J. 2015. *Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia*. Investigational New Drugs 33 (6), S. 1271–1279.
12. Nagorsen D. und Baeuerle P. A. 2011. *Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab*. Biotherapeutics 317 (9), S. 1255–1260.
13. Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P. A. et al. 2012. *Blinatumomab: A historical perspective*. Pharmacology & Therapeutics 136 (3), S. 334–342.
14. Przepiorka D., Ko C.-W., Deisseroth A. et al. 2015. *FDA Approval: Blinatumomab*. Clinical Cancer Research 21 (18), S. 4035–4039.
15. Rogala B., Freyer C., Ontiveros E. P. et al. 2015. *Blinatumomab: enlisting serial killer T-cells in the war against hematologic malignancies*. Expert Opinion on Biological Therapy 15 (6), S. 895–908.
16. Stieglmaier J., Benjamin J. und Nagorsen D. 2015. *Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer*. Expert Opinion on Biological Therapy 15 (8), S. 1093–1099.
17. 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*. Clinical Pharmacokinetics 55 (10), S. 1271–1288.