

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: 13.02.2019

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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

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
HLA	Humane Leukozytenantigene
MHC	Major histocompatibility complex
MRD	Minimal Residual Disease
Ph	Philadelphia-Chromosom
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	rezidivierter oder refraktärer
TAA	Tumor assoziiertes Antigen (tumor-associated antigen)
TCR	T-Zell-Rezeptor

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.

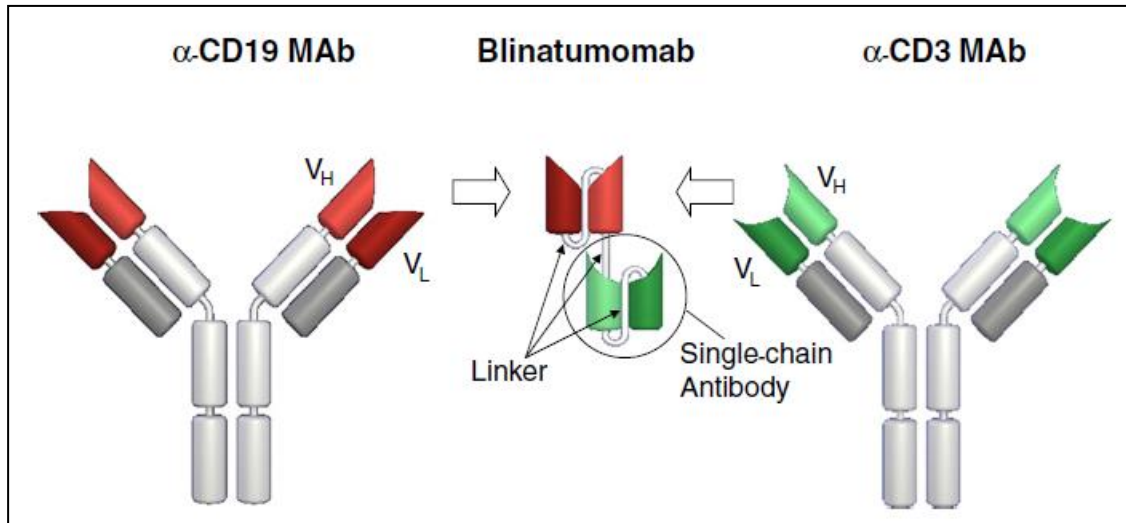
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

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 2016; Nagorsen et al. 2012).

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

Quelle: (Amgen 2016; Nagorsen et al. 2012)

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und in Deutschland zugelassene bispezifische T-Zell-verstärkende (BiTE[®])-Antikörperkonstrukt und wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von

- Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), CD19-positiver (CD19⁺), rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL),
- 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 %,
- pädiatrischen Patienten im Alter von einem 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,

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 et al. 2012; Stieglmaier et al. 2015).

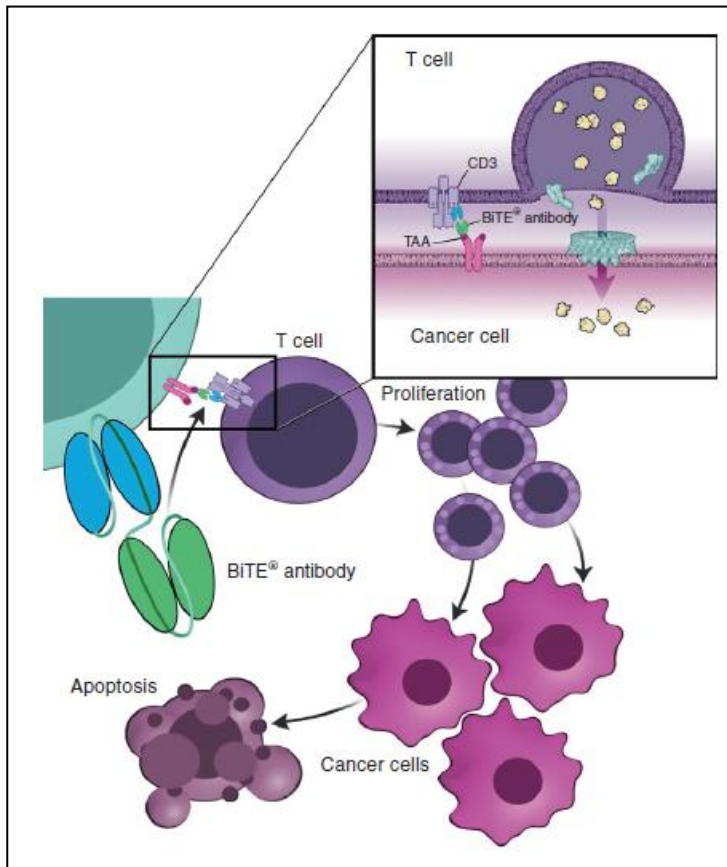


Abbildung 2-2: Wirkweise des BiTE®-Antikörperkonstrukts

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).

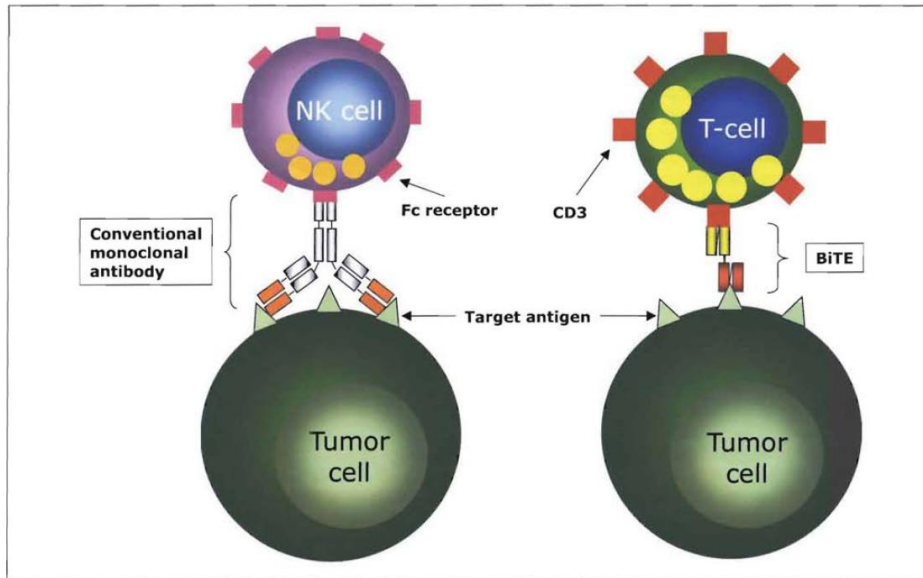


Abbildung 2-3: Wirkweise eines klassischen monoklonalen Antikörpers im Vergleich zur Wirkweise des BiTE[®]-Antikörperkonstrukts

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 et al. 2012). BiTE[®]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 (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 et al. 2012). 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 simuliert. 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 et al. 2012). 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 2016; 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 et al. 2012).

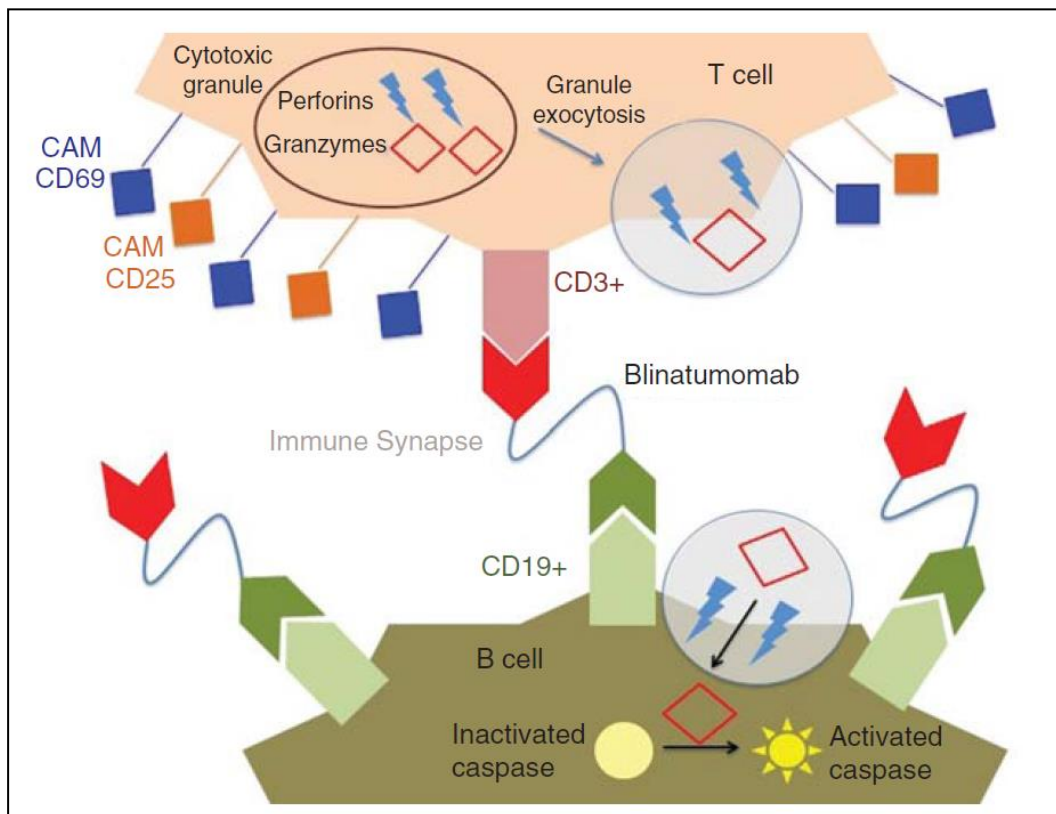


Abbildung 2-4: Der zelluläre Wirkmechanismus von Blinatumomab an der zytolytischen Immunsynapse

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 et al. 2012).

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 2019b).

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 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 2019b; 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 2019b; Przepiorka et al. 2015).

Evidenztransfer

Für die pädiatrische Indikation wird in dem vorliegenden Nutzendossier ein Evidenztransfer vorgenommen. Dieser basiert auf der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (EMA 2016). Es besteht dadurch die Möglichkeit, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

In der aktuellen AM-NutzenV vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist, ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind. Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation vom G-BA anerkannt. Zudem wurde auf die gleichgerichteten Effekte bei der Behandlung der erwachsenen und pädiatrischen Population geachtet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab für pädiatrische Patienten im Alter von einem Jahr oder älter basiert im vorliegenden Dossier auf Untersuchungen der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 in Verbindung mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Studie 00103311 (TOWER), einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie mit Erwachsenen.

Die Studie 00103311 (TOWER) stellt die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen dar. Sie bildet die Basis des hier vorgenommenen Evidenztransfers zur Ableitung des Zusatznutzens von Blinatumomab. Das Vorgehen wird begründet durch die wissenschaftliche Erkenntnis aus der Studie MT103-205, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr die beste verfügbare Evidenz darstellt. Die Ergebnisse dienen dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Jahr zu belegen. Ist die Vergleichbarkeit anhand der EMA-Kriterien gegeben und damit die Evidenz grundsätzlich übertragbar, kann auf dieser Basis der Zusatznutzen einer Erwachsenen-Population auf eine pädiatrische Population übergehen.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien der EMA ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können im Rahmen des vorliegenden Evidenztransfers als erfüllt angesehen werden:

Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

In Modul 3 werden die Pathophysiologie und der Krankheitsverlauf für das vorliegende Anwendungsgebiet der refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL beschrieben. Aus dieser Darstellung wird deutlich, dass das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Dieses Kriterium wird ausführlich in Modul 4 anhand patientenrelevanter Endpunkte geprüft und bestätigt.

Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

In diesem Abschnitt soll nachgewiesen werden, dass der Wirkmechanismus von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern mit rezidivierter oder refraktärer Philadelphia-Chromosom

negativer, CD19 positiver B-Vorläufer ALL identisch ist, um die erste Voraussetzung für einen Evidenztransfer zu erfüllen. Hierzu wird im Folgenden neben dem Wirkmechanismus auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung (einschließlich verschiedener Aspekte zur Pharmakokinetik und zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit) von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern verglichen:

Wirkmechanismus

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19, welches auf der Oberfläche von der B-Linie entstammenden Zellen exprimiert wird, und an CD3 bindet, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Auch bei pädiatrischer ALL wird CD19 nahezu universell auf malignen Blasten exprimiert (Borowitz et al. 1997; VEDI und Ziegler 2014).

Blinatumomab aktiviert endogene T-Zellen durch die Verbindung von CD3 im T-Zell-Rezeptor-(TCR-)Komplex mit CD19 auf gutartigen und malignen B-Zellen. Die Antitumor-Aktivität der Blinatumomab-Immuntherapie ist nicht von T-Zellen mit einem spezifischen TCR oder von Peptidantigenen abhängig, die von Tumorzellen präsentiert werden. Sie ist aber polyklonaler Natur und unabhängig von Molekülen der humanen Leukozytenantigene (HLA) auf den Zielzellen. Blinatumomab vermittelt die Entstehung einer zytolytischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, sodass es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die sowohl proliferierende als auch ruhende Zielzellen zerstören.

Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist somit bei Kindern vergleichbar zu dem bei Erwachsenen (VEDI und Ziegler 2014).

Dosis-Wirkungs-Beziehung

In einer einarmigen Phase-I/II-Studie wurden Dosierung, Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL untersucht. In diese Studie waren Kinder aller Altersgruppen (0 bis < 18 Jahre) eingeschlossen (Stackelberg et al. 2016).

In dem Phase-I-Dosisfindungsteil dieser Studie wurde für Kinder eine identische Blinatumomab-Dosierung wie bei Erwachsenen ermittelt. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen kommt eine stufenweise Blinatumomab-Dosierung zur Anwendung, die, basierend auf der Körperoberfläche, 5 µg/m²/d für die ersten sieben Tage, gefolgt von 15 µg/m²/d für alle folgenden Tage beträgt (Goebeler und Bargou 2016; Topp et al. 2014). Die fixe Blinatumomab-Dosierung, die bei Erwachsenen gemäß Fachinformation zur Anwendung kommt (9 µg/d für die ersten sieben Tage, gefolgt von 28 µg/d für alle folgenden Tage), leitet sich von der körperoberflächenbasierten Dosierung ab, da die „Steady-State“-Serumkonzentrationen von Blinatumomab bei fixer und körperoberflächenbasierter Dosierung vergleichbar sind (Lee et al. 2016).

Auch die bei Kindern ermittelten „Steady-State“-Serumkonzentrationen von Blinatumomab waren vergleichbar mit denen bei Erwachsenen, bei äquivalenter, auf der Körperoberfläche basierender Dosierung (Amgen 2019b). Diese Ergebnisse zur Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik von Blinatumomab zwischen Kindern und Erwachsenen werden durch eine pharmakokinetische Populationsanalyse untermauert, die bei erwachsenen Patienten durchgeführt wurde, um den Einfluss demografischer Merkmale auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Erwachsenen über ein sehr breites Alters- (18 bis 80 Jahre), Gewichts- (44 bis 134 kg) und Körperoberflächenspektrum (1,39 bis 2,57) nicht beeinflusst wird (Amgen 2019a). Es ist daher davon auszugehen, dass diese Ergebnisse auch auf Kinder übertragen werden können.

Fazit zum Wirkmechanismus

Zusammenfassend ist die Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus (einschließlich der Vergleichbarkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie verschiedener Aspekte zur Pharmakokinetik und zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit) zwischen Erwachsenen und Kindern nachgewiesen, wodurch der erste Schritt zur Erfüllung der Anforderungen eines Evidenztransfers getan ist. Die weiteren Anforderungen hinsichtlich des Evidenztransfers werden in Modul 3 und Modul 4 weiter ausgeführt.

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.

Von der Europäischen Kommission erhielt Blinatumomab am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Dieser Status wurde vom Committee for Orphan Medical Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erstmalig am 08. September 2009 veröffentlicht (EC 2009) und anlässlich der Markteinführung von Blinatumomab erneut vom COMP am 07. Dezember 2015 bestätigt (EMA 2015).

Blinatumomab ist in Deutschland zugelassen bei

- Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻), CD19-positiver (CD19⁺) rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL),
- 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 % oder
- pädiatrischen Patienten im Alter von einem Jahr 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.

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 als Monotherapie 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.	Ja	23.08.2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: (Amgen 2019a)			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO[®] entnommen (Amgen 2019a).

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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie	23.11.2015
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

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 (Amgen 2019a). Angaben, die sich auf die europäische Zulassungserteilung und den Orphan Drug Status beziehen, sind dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen (EMA 2018).

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 2016. *Investigator's brochure Blinatumomab (AMG 103). Data on file.*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Amgen 2019a. *Fachinformation BLINCYTO®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.01.2019.
3. Amgen 2019b. *Summary of Product Characteristics BLINCYTO®. 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. Borowitz M. J., Shuster J., Carroll A. J. et al. 1997. *Prognostic Significance of Fluorescence Intensity of Surface Marker Expression in Childhood B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. A Pediatric Oncology Group Study*. *Blood* 89 (11), S. 3960–3966.
6. 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*. *Journal of immunology* 170 (8), S. 4397–4402.
7. 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 (International Journal of Cancer)* 100 (6), S. 690–697.
8. Europäische Kommission (EC) 2009. *Entscheidung der Kommission vom 24.7.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates Nummer EU/3/09/650. Data on File*.
9. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Blincyto (blinatumomab) for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia: EMA/655660/2015 - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500198306.pdf, abgerufen am: 09.07.2018.
10. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development*,
11. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Assessment report BLINCYTO (blinatumomab): EMEA/H/C/003731/II/0018. EMA/561153/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 11.12.2018.
12. Goebeler M.-E. und Bargou R. C. 2016. *Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy*. *Leukemia & lymphoma* 57 (5), S. 1021–1032.
13. Hoelzer D. 2011. *Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program (Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology)* 2011, S. 243–249.

14. 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.
15. 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.
16. Lee K. J., Chow V., Weissman A. et al. 2016. *Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults*. Therapeutics and clinical risk management 12, S. 1301–1310.
17. Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P. A. et al. 2012. *Blinatumomab: A historical perspective*. Pharmacology & Therapeutics 136 (3), S. 334–342.
18. Przepiorka D., Ko C.-W., Deisseroth A. et al. 2015. *FDA Approval: Blinatumomab*. Clinical cancer research 21 (18), S. 4035–4039.
19. Rogala B., Freyer C., Ontiveros, E. P. et al. 2015. *Blinatumomab: enlisting serial killer T-cells in the war against hematologic malignancies*. Expert Opin Biol Ther 15 (6), S. 895–908.
20. Stackelberg A. von, Locatelli F., Zugmaier G. et al. 2016. *Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 34 (36), S. 4381–4389.
21. 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.
22. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2014. *Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (36), S. 4134–4140.
23. VEDI A. und Ziegler D. S. 2014. *Antibody therapy for pediatric leukemia*. Frontiers in oncology 4, S. 82.
24. 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, S. 1271–1288.