

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Blinatumomab

Beschluss vom: 20. Januar 2022
In Kraft getreten am: 20. Januar 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):

Blinicyto 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im ereignisfreien Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere und schwerwiegende UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. November 2021) sofern nicht anders indiziert.

Studie 20120215: Blinatumomab vs. HC (Hochrisiko-Konsolidierungstherapie)

- noch laufende, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie
- herangezogene Datenschnitte:

Datenschnitt für den Interims-Studienbericht: 17.07.2019²

Datenschnitt für das Gesamtüberleben: 14.09.2020³

Mortalität

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 8 (14,8)	54	n. b. [15,7; n. b.] 16 (29,6)	0,43 [0,18; 1,01] 0,047
Datenschnitt vom 14. September 2020	54	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (16,7)	57 ^b	n. b. [17,5; n. b.] 23 (40,4)	0,33 [0,15; 0,72] 0,003

² A priori wurden für die Studie zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse wurde zum Zeitpunkt von etwa 50 % und die zweite von etwa 75 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts EFS durchgeführt. Da der Endpunkt nach der ersten Interimsanalyse erreicht wurde, wurde die zweite Interimsanalyse nicht mehr durchgeführt.

³ Es erfolgte zusätzlich zu den prädefinierten Analysen in Absprache mit der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt zur Beurteilung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben. Dieser erfolgte am 14.09.2020 und wird zusätzlich zu den Daten aus der Primäranalyse am 17.07.2019 dargestellt.

Morbidität

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. e. [24,4; n. e.] 17 (31,5)	54	7,6 [4,5; 12,7] 31 (57,4)	0,33 [0,18; 0,61] < 0,001
	N	n (%)	N	n (%)	
EFS-Ereignisse	54	17 (31,5)	54	31 (57,4)	
Isoliertes Knochenmarksrezidiv	54	6 (11,1)	54	12 (22,2)	
Tod jeglicher Ursache	54	4 (7,4)	54	2 (3,7)	
M2 Knochenmark nach CR	54	4 (7,4)	54	12 (22,2)	
Kombiniertes Knochenmarksrezidiv	54	2 (3,7)	54	0	
ZNS extra-medulläres Rezidiv	54	1 (1,9)	54	2 (3,7)	
Extra-medulläres Rezidiv an anderer Stelle	54	0	54	3 (5,6)	
nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR	54	0	54	0	
Sekundäres Malignom	54	0	54	0	

	N	n (%)	N	n (%)	
Testikuläres extra-medulläres Rezidiv	54	0	54	0	
Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
MRD-Remission (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019; MRD-Remission gemäß PCR	49 ^c	44 (89,8)	48 ^c	26 (54,2)	1,4 [1,1; 1,8] 0,017
Datenschnitt vom 17. Juli 2019; MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie	53 ^c	48 (90,6)	53 ^c	32 (60,4)	1,5 [1,1; 1,9] 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	- 54 (100)	51 ^d	- 49 (96,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 13 (24,1)	51 ^d	n. b. [0,49; n. b.] 22 (43,1)	0,49 [0,24; 0,98] 0,035
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	1,70 [1,31; n. b.] 31 (57,4)	51 ^d	0,26 [0,16; 0,33] 42 (82,4)	0,41 [0,25; 0,67] < 0,001 AD: + 1,44 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,17
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (27,8)	51 ^d	0,33 [0,26; 0,39] 37 (72,5)	0,24 [0,13; 0,45] < 0,001
Untersuchungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (22,2)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	0,69 [0,32; 1,48] 0,33
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54	n. b. [n. b.; n. b.] 10 (18,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	8,06 [1,03; 63,08] 0,018

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	n. b. [2,00; n. b.] 10 (18,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,8)	1,56 [0,53; 4,61] 0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,1)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 17 (33,3)	0,24 [0,09; 0,62] 0,002
Gefäß-erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,4)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,9)	1,92 [0,34; 10,86] 0,45
Erkrankungen des Nervensystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,12
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	0,37 [0,07; 2,06] 0,24
Leber- und Gallenerkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,8)	0,31 [0,06; 1,56] 0,14
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	0,33 [0,03; 3,17] 0,31
Schwerwiegende UE (SUE) (Inzidenz ≥ 5 %)					
SOC					
PT					
Erkrankungen des Nervensystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,3)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	4,82 [0,56; 41,74] 0,12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	0,61 [0,13; 2,75] 0,51

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	0,30 [0,03; 2,87] 0,27
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.] < 0,001
Febrile Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,002
Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,077
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
PT					
Kapillarleck-Syndrom	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,32
Zytokinfreisetzungssyndrom	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	2,27 [0,21; 25,15] 0,49
Erniedrigte Immunglobulinwerte	54	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (16,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,8)	1,37 [0,49; 3,86] 0,55
Erhöhte Leberwerte	54	n. b. [n. b.; n. b.] 7 (13,0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	0,39 [0,16; 0,96] 0,033
Embolische und thrombotische Ereignisse	54	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,4)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,037
Infektionen	54	n. b. [1,77; n. b.] 23 (42,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 16 (31,4)	1,02 [0,54; 1,94] 0,95

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	54	0,07 [0,03; 0,07] 37 (68,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	18,37 [5,62; 60,00] < 0,001
Medikationsfehler	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,34
Neurologische Ereignisse	54	n. b. [0,20; n. b.] 26 (48,1)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	1,98 [1,04; 3,78] 0,037
Neutropenie und febrile Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (22,2)	51 ^d	0,49 [0,36; n. b.] 28 (54,9)	0,36 [0,18; 0,71] 0,002
Pankreatitis	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,31

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Im HC3-Arm befinden sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts drei Personen mehr im Studienarm als zum ersten DCO. Es wird davon ausgegangen, dass zwischen dem ersten Datenschnitt vom 17. Juli 2019 und dem vorzeitigen Rekrutierungsstopp nach Empfehlung des DMC im August 2019 noch drei Personen in den HC3-Arm aufgenommen wurden. Unter der Annahme, dass die drei zusätzlichen Personen im HC3-Arm zum zweiten Datenschnitt unter den gleichen Studienbedingungen (inklusive der stratifizierten Randomisierung) eingeschlossen wurden und die gleichen Studienprozeduren durchlaufen, wie die bereits zuvor eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, wird kein Anhaltspunkt für einen möglichen verzerrenden Einfluss gesehen.

^c Anteil Personen mit verfügbarem MRD-Marker zu Baseline, N

^d Das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51; In der HC3-Gruppe haben 3 Patienten ihre zugewiesene Behandlung nicht erhalten.)

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

ca. 7 bis 30 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal und Patienten / Pflegepersonen sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Verabreichung von BLINCYTO und zu neurologischen Ereignissen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	24 883,70 € - 69 674,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Blinatumomab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	10 - 28	10 - 28	710 € - 1 988 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken