

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten)

Vom 15. August 2019

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blincyto®) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten.....	8
3.	Bürokratiekosten .....	11
4.	Verfahrensablauf .....	11

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Blinatumomab wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. Januar 2019 hat Blinatumomab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet (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 %) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei MRD-positiven Patienten ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Februar 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei MRD-positiven Patienten) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (G19-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA, die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

---

1 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto®) gemäß Fachinformation

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 %.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie MT103-203 in einem gewichteten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator vor, unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer historischen Kontrollpopulation (Studie 20120148). Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer auch auf die einarmige Phase-II-Studie MT103-202 ab.

Maßgeblich für die Zulassung von Blinatumomab in der vorliegenden Indikation war die einarmige, multizentrische Phase-II-Studie MT103-203 (BLAST).

Darin wurden chemotherapeutisch vorbehandelte erwachsene Patienten mit B-Vorläufer ALL in kompletter hämatologischer Remission ( $< 5\%$  Blasten im Knochenmark), aber mit molekularer Resterkrankung (entsprechend  $\geq 10^{-3}$  Zellen mindestens zwei Wochen nach der letzten systemischen Chemotherapie) untersucht. Die Studienpatienten mussten eine adäquate Knochenmarkfunktion haben, keine relevante Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion aufweisen und sich in einem insgesamt guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0/1) befinden. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren unter anderem Patienten mit relevanten Erkrankungen des Zentralnervensystems und Patienten, die zuvor eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben.

Nach einer 3-wöchigen Screening-Phase erhielten die Studienpatienten 1 bis 4 Behandlungszyklen, bestehend jeweils aus einer 28-tägigen Blinatumomab-Dauerinfusion, gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall. Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kamen und für die ein Spender vorlag, konnten im Anschluss transplantiert werden. Ein Großteil der Studienpatienten (77,6 %) wurde einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt; im Median 3,1 Monate nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab.

Abweichungen von der schließlich zugelassenen Dosierung von Blinatumomab ergaben sich dadurch, dass im Rahmen der Studie MT103-203 anstelle einer Fixdosis körperoberflächenabhängig dosiert wurde. Weiterhin können laut Fachinformation Patienten einen Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Behandlungszyklen mit Blinatumomab als Konsolidierungstherapie, abhängig von Nutzen und Risiken, erhalten. In der Studie MT103-203 waren hingegen grundsätzlich 4 Behandlungszyklen vorgesehen, unabhängig vom Erreichen eines zwischenzeitlichen MRD-Ansprechens. Zuletzt konnten Patienten unter bestimmten Voraussetzungen nach Abschluss von 4 Behandlungszyklen 2 weitere Zyklen Blinatumomab erhalten.

Bereits ab November 2010 wurden Patienten in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 211 Patienten wurden für den Studieneinschluss evaluiert, letztlich erhielten jedoch nur 116 Patienten mindestens eine Infusion des zu bewertenden Arzneimittels. Für die Nutzenbewertung liegen die finalen Studienergebnisse vor.

Primärer Studienendpunkt war das Erreichen einer kompletten MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus mit Blinatumomab. Das Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt erhoben, ebenso das rezidivfreie Überleben, die Dauer der MRD-Remission und die patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D), sowie auch die Sicherheit.

In der supportiv herangezogenen, einarmigen Studie MT103-202 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei 21 erwachsenen Patienten mit B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit minimaler Resterkrankung (MRD) untersucht. Die Studie wird nicht für die Bewertung berücksichtigt, da ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patienten nicht dem vorliegenden AWG entspricht. So wurde ein Teil der Patienten hinsichtlich der Dosierung nicht fachinformationskonform behandelt, ein weiterer Teil der Patienten wies einen positiven Philadelphia-Chromosom-Status auf. Ferner wurde der CD19-Status nicht erhoben und es liegen Unterschiede zum zu bewertenden Anwendungsgebiet bezüglich Grenzwerten für die MRD-Negativität vor.

Die weiteren vorliegenden Studien (20130320, 00103311 (TOWER), 20120216, MT103-205, MT103-206, MT103-208, MT103-211) werden ebenfalls nicht berücksichtigt, da die Patientenpopulationen nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. In den genannten Studien wurden Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL eingeschlossen, jedoch nicht mit hämatologischem Ansprechen. Auch die Patientenpopulation der Studie MT103-206 entspricht nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet, da ausschließlich rezidivierte oder refraktäre Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom eingeschlossen wurden.

Da keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorliegen, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen gewichteten indirekten Vergleich mit einer historischen Kontrollpopulation (Studie 20120148) vor. Der historischen Kontrollpopulation liegen retrospektive Beobachtungen aus mehreren Zentren in Europa zugrunde, jeweils zu Patienten älter als 15 Jahre mit Philadelphia-Chromosom negativer B-Vorläufer-ALL in kompletter hämatologischer Remission aber ohne molekulare Remission (MRD-positiv) nach Behandlung mit mindestens 3 Blöcken einer intensiven Chemotherapie. Aus allen vorliegenden Datensätzen extrahiert der pharmazeutische Unternehmer ein Direct Comparison Analysis Set mit 182 Patienten, die sich in erster Remission befinden, mindestens 18 Jahre alt sind und ein MRD-Level von mindestens  $10^{-3}$  aufwiesen. Für die Gewichtung der Ergebnisse im Rahmen der Propensity-Score-Analyse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben wurden 73 Patienten berücksichtigt. Auf welche Analysepopulationen die so ermittelten Gewichte letztendlich angewendet wurden, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht eindeutig hervor.

Dieser historische Vergleich ist jedoch aus mehreren Gründen nicht hinreichend valide um für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Blinatumomab herangezogen zu werden.

Zum einen fehlen Angaben zu maßgeblichen Kriterien für die Auswahl der berücksichtigten Studienzentren und den dortigen Selektionskriterien für einen Einschluss der Patienten in die Beobachtungsstudie. Die Art und der Umfang der antineoplastischen Behandlung, die die Patienten der Kontrollpopulation erhielten, sind ferner unklar.

Der Anteil der Patienten, der im Anschluss an die systemische Behandlung einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurde, ist in der Kontrollpopulation deutlich geringer als in der Studie MT103-203 (36,8 % vs. 64,6 %). Inwieweit die unterschiedlichen Transplantationsraten allein dadurch begründet sind, dass in Studie MT103-203 ein höherer Anteil an Patienten aufgrund des Ansprechens auf Blinatumomab einer Stammzelltransplantation zugeführt werden konnte, oder inwieweit Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich prognostisch relevanter Baseline-Charakteristika dafür ursächlich gewesen sein könnten, ist auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilbar. Auch die Auswahl der für die Propensity-Score-Analyse berücksichtigten Adjustierungs-Faktoren ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

insgesamt nicht hinreichend begründet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Faktoren unberücksichtigt blieben. Die genannten Limitationen der Vergleichspopulation bei der Auswahl der berücksichtigten Studienzentren und den dortigen Selektionskriterien für den Einschluss der Patienten bleiben ferner auch bei der Propensity-Score-Analyse bestehen.

Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegte Propensity-Score-Analyse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Es verbleiben für die Bewertung somit lediglich die Ergebnisse der nicht-vergleichenden Studie MT103-203 (BLAST).

### Mortalität

Zum finalen Datenschnitt vom 7. Januar 2019 waren 56,4 % der 110 mit Blinatumomab behandelten Studienpatienten verstorben. Die mediane Überlebensdauer betrug 36,5 Monate. Die Beobachtungszeit betrug median 59,8 Monate. Der Kaplan-Meier-Schätzer ändert sich zwischen Monat 48 und Monat 60 nur geringfügig. Der Schätzer zum Zeitpunkt 60 Monate beträgt 0,43.

### Morbidität

#### *MRD-Negativität*

Eine molekulare Komplettremission nach dem ersten Behandlungszyklus, definiert als fehlender Nachweis leukämiespezifischer Umstellungen der Immunglobulin- oder TCR-Gene mittels PCR (Sensitivität mindestens  $10^{-4}$ ), erreichten 77,9 % der Patienten in Studie MT103-203.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. In Studien konnte zudem ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens aus den Ergebnissen abgeleitet.

#### *EQ-5D VAS*

Die Angaben zum Gesundheitszustand, erhoben durch die visuelle Analogskala des EQ-5D, veränderten sich bei den 103 in die Analyse einbezogenen Patienten zwischen Baseline-Erhebung und Abschluss des ersten Behandlungszyklus im Mittel um 4,33 Punkte. Die absolute mediane Veränderung betrug 2,00 Skalenpunkte.

Die Rücklaufquoten lagen nur zu Baseline und nach Behandlungszyklus 1 bei über 70 %, daher werden weitere Erhebungszeitpunkte nicht dargestellt.

#### *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Die Rücklaufquoten lagen auch für den EORTC QLQ-C30 nur zu Baseline und nach Behandlungszyklus 1 bei über 70 %. Hinsichtlich der vom EORTC QLQ-C30 umfassten Symptomskalen zeigte sich für keines der Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) eine Veränderung von im Mittelwert mehr als 3 Skalenpunkte. Die mediane Veränderung betrug für alle Symptomskalen 0 Punkte.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*

Für keine der Funktionsskalen zum allgemeinen Gesundheitszustand, zur körperlichen Funktion und zur kognitiven Funktion zeigte sich im Vergleich zwischen Baseline-Erhebung und Erhebung nach Abschluss des ersten Blinatumomab-Zyklus eine Veränderung von im Mittelwert mehr als 4,2 Skalenpunkte. Der Mittelwert der Änderung betrug für die soziale Funktion 10,42 Punkte. Die mediane Veränderung betrug für alle Funktionsskalen 0 Punkte.

Die Rücklaufquoten lagen auch hier nur zu Baseline und nach Behandlungszyklus 1 bei über 70 %.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie MT103-203 von Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Blinatumomab-Infusion oder Studienende erhoben.

Alle Studienpatienten wiesen in diesem Zeitraum ein unerwünschtes Ereignis auf. 61,2 % der Patienten wiesen ein UE mit Schweregrad nach CTCAE von  $\geq 3$  auf; 62,9 % der Patienten ein schwerwiegendes UE (SUE). 17,2 % der Patienten brachen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienmedikation ab.

Hinsichtlich der UE mit Schweregrad nach CTCAE von  $\geq 3$  traten auf Ebene der Preferred Terms Leukopenien und Neutropenien, Fieber, Tremor, sowie Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase mit einer Häufigkeit von mehr als 5 Prozent auf. Für die SUE gilt dies für die Nebenwirkungen Fieber, Enzephalopathie, Tremor und Aphasie.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab 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 % liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie MT103-203 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten aus der Studie 20120148 sind weder für einen naiven noch für einen durch eine Propensity-Score-Analyse adjustierten historischen Vergleich geeignet und werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Informationen zur Studienpopulation und der daraus resultierenden fraglichen Vergleichbarkeit sowie Unsicherheiten bezüglich des angewendeten Adjustierungsverfahrens als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse insgesamt nicht möglich.

Damit ist auch eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab in der vorliegenden Indikation aufgrund der limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Blinatumomab in einem neuen Anwendungsgebiet:

„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 %“.

Blinatumomab ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie MT103-203 (BLAST) vor. Die Ergebnisse dieser Studie werden den Ergebnissen einer historischen Kontrollpopulation gegenübergestellt. Insbesondere aufgrund von unzureichenden Informationen zur Studienpopulation und der daraus resultierenden fraglichen Vergleichbarkeit sowie Unsicherheiten bezüglich des angewendeten Adjustierungsverfahrens sind die

vergleichenden Auswertungen jedoch insgesamt nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens geeignet.

Damit ist auch eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass im Ergebnis das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab in der vorliegenden Indikation als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben dort sind grundsätzlich nachvollziehbar, aufgrund der eingeschränkten Datenlage liegen jedoch Unsicherheiten vor.

So wurden Anteilswerte aus Studien herangezogen, die aufgrund der Selektion der Studienpatienten nur begrenzt für epidemiologische Fragestellungen nutzbar sind. Ferner wurden Patienten, die im Vorjahr eine 1. oder 2. Therapielinie erhalten haben, in der Herleitung nicht berücksichtigt, was tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führt.

## **2.3 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: 10. Mai 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und 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 Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen.

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Induktionstherapie			
	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	1 Zyklus	28	28
	Konsolidierungstherapie			
	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-tage-Zyklus	0 – 3 Zyklen	28	0 - 84

Verbrauch:

Blinatumomab wird in einer Dosierung von 28 µg pro Patient und Tag über jeweils 28 Tage verabreicht. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit einer Infusionsdauer von 96 h (entspricht 4 Tagen) 4 DFL Blinatumomab á 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen. Es sind 7 derartige Zubereitungen notwendig, um einen Patienten für 28 Tage, also für 1 Zyklus zu behandeln. Für 7 Zubereitungen werden entsprechend 28 DFL Blinatumomab benötigt. Bei der Durchführung von 4 Zyklen werden folglich insgesamt 112 DFL benötigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	28 µg	28 µg	28 µg	Induktion: 28 Tage Konsolidierung: 28 Tage je Zyklus	28 - 112 DFL á 38,5 µg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 DFL	2.773,33 €	1,77 €	155,11 €	2.616,45 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der

Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 13. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2019 17. Juli 2019 31. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken