

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf.....	13

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 (Blincyto) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Juni 2021 hat Blinatumomab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet 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 von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B Vorläufer (ALL) 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Juli 2021, 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 (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre) 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 1. November 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (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 (IQWiG G21-23) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Zulassungsstudie 20120215 vor.

Bei der Studie 20120215 handelt es sich um eine noch laufende, internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL. Die Studie wird an 47 Zentren in 13 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre im ersten Rezidiv nach einer Induktionstherapie und zwei Zyklen HC. Die insgesamt 108 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter und Knochenmark- / MRD-Status und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Sie erhielten als weitere Konsolidierungstherapie entweder einen Zyklus Blinatumomab (ein Behandlungszyklus über 4 Wochen als kontinuierliche Infusion; N = 54) oder HC3 (Verabreichung des Chemotherapieeschemas² über eine Woche als Infusion und drei Wochen behandlungsfreie Zeit; N = 54). Die Patientinnen und Patienten werden im Rahmen eines Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen vor der alloHSZT beobachtet. Darüber hinaus durchlaufen sie ein Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten und ein Langzeit-Follow-up von bis zu 36 Monaten nach alloHSZT.

² Dexamethason: 10 mg/m²/Tag i.v. von Tag 1 bis Tag 6; Methotrexat: 1 g/m² i.v. über 36 Stunden, beginnend an Tag 1; Vincristin: 1,5 mg/m²/Tag i.v. an Tag 1 und Tag 6; Ifosfamid: 800 mg/m² i.v. alle 12 Stunden an Tag 2 und Tag 4 (5 Dosen insgesamt); Daunorubicin: 30 mg/m² i.v. an Tag 5; PEG- oder Erwinia-Asparaginase: 1000 U/m² i.v. oder i.m. an Tag 6

Primärer Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS). Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderen das Gesamtüberleben, die MRD-Remissionsrate, die kumulative Rezidivinzidenz und die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT erhoben.

Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten wurde nach Empfehlung des Daten-Management-Committee (DMC) frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt EFS zeigten. Das Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt. Für das Gesamtüberleben liegen zusätzlich zum primären Datenschnitt vom 17. Juli 2019 Ergebnisse aus dem zweiten Datenschnitt vom 14. September 2020 vor. Dieser zweite Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für das Gesamtüberleben liegen Daten für zwei Datenschnitte vor (17. Juli 2019 und 14. September 2020). Der zweite Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den entsprechenden Ergebnissen beider Datenschnitte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Blinatumomab. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigen die bereits im ersten Datenschnitt vorliegende Verbesserung im Gesamtüberleben und erlauben zudem eine präzisere Schätzung der Ergebnisse im Vergleich zum ersten Datenschnitt. Die Mediane der Überlebenszeit wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der Nutzenbewertung wurde kritisiert, dass eine Erhebung des Überlebensstatus über die Konsolidierungsphase hinaus nur für Patientinnen und Patienten vorgesehen war, die eine alloHSZT erhielten. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer präzisiert, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum gewährleistet war, womit die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben bezüglich des Follow-up als valide angesehen wird.

Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist primärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als:

- ein Rezidiv oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR oder
- Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung oder
- Sekundärtumor oder
- Tod jeglicher Ursache

je nachdem, was zuerst eintrat.

Zum Endpunkt EFS liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 17. Juli 2019 vor.

Am häufigsten traten unter den Ereignissen, die jeweils zuerst eintraten, Rezidivereignisse auf (24 % unter Blinatumomab bzw. 54 % unter HC3), gefolgt von jeweils wenigen Todesereignissen in beiden Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“ sowie „sekundäres Malignom“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf bzw. keine Ereignisse, die in Relation zu den anderen Ereignissen zuerst auftraten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren dar, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum für den Endpunkt EFS analog zum Gesamtüberleben gewährleistet war.

Bezüglich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz kein CR“ und „Rezidive“ wurde zur Kritik in der Nutzenbewertung, bezüglich der Unsicherheit, ob bei der Erfassung jeweils standardisierte Kriterien berücksichtigt wurden und bezüglich der Unklarheit durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte, im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer klargestellt, dass jeweils standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR herangezogen wurden. Da diese Beurteilung vorliegend im Rahmen einer offenen Studie durch einen lokalen Prüfarzt unverblindet vorgenommen wurde, verbleibt aus Sicht des G-BA jedoch eine Unsicherheit dahingehend, inwieweit die Kenntnis über die Therapie in der Studie die Beurteilung beeinflusst haben kann.

Insgesamt lassen sich auf Basis der vorliegenden Operationalisierung und Ergebnisse des Endpunktes EFS auch unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit hinreichend belastbare Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten ableiten.

Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.

MRD-Remission

Die MRD-Remissionsrate innerhalb eines Behandlungszyklus wurde mittels PCR-Analyse oder mittels Durchflussszytometrie durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) zum Ende der Behandlung bestimmt.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierender

oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen jedoch nicht vor. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

In der Studie 20120215 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem, was zuerst auftrat, dargestellt. Da die Chemotherapie über sechs Tage, Blinatumomab über 28 Tage verabreicht wurde, ergibt sich eine Beobachtung von im Median 1,93 Monaten im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monaten im HC3-Arm.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Insgesamt traten bei allen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm und bei 96,1 % der Patientinnen und Patienten im HC3-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab.

Im Detail zeigt sich für SUE ein erhöhtes Risiko für die SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und das PT Febrile Neutropenie unter HC3 im Vergleich zu Blinatumomab.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3.

Im Detail traten die schweren UE „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ unter der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur HC3 statistisch signifikant weniger häufig auf; das schwere UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat unter Blinatumomab statistisch signifikant häufiger auf.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ liegen lediglich deskriptive Auswertungen vor. Bei zwei Patientinnen und Patienten wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen. Auslöser hierfür waren bei einem Patienten eine Erkrankung des Nervensystems und bei einem weiteren Patienten das Auftreten von Krampfanfällen.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie 20210215 Kapillarleck-Syndrom, Zytokinfreisetzungssyndrom, erniedrigte Immunglobulinwerte, erhöhte Leberwerte,

embolische und thrombotische Ereignisse, Infektionen, Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer, Medikationsfehler, neurologische Ereignisse, Neutropenie und febrile Neutropenie, Immunogenität, Tumorlyse-Syndrom, Leukenzephalopathie, Pankreatitis, Knochenmarkstoxizität (Zytopenie), Hepatotoxizität, Nephrotoxizität und QT-Verlängerung ausgewertet.

Zusammenfassend zeigt sich für UE von besonderem Interesse ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen und neurologische Ereignisse unter Blinatumomab, während in der HC3-Gruppe ein erhöhtes Risiko für Neutropenien sowie erhöhte Leberwerte bestand.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Blinatumomab 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 liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie 20120215 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.

Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für 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 ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Bewertung liegen die Ergebnisse einer RCT vor.

Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Hinsichtlich des Endpunktes EFS wird aufgrund der unverblindeten Beurteilung der CR und des Rezidivs im Rahmen der vorliegenden offenen Studie durch den lokalen Prüfarzt von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Bei den unerwünschten Ereignissen ergeben sich Unsicherheiten aus dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen trotz der benannten Unsicherheiten in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes (AWG) für den Wirkstoff Blinatumomab.

Blinatumomab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das vorliegende bewertete Anwendungsgebiet lautet: 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

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der noch laufenden randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie 20120215 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor, in welcher Blinatumomab gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) im Anwendungsgebiet verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.

Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für 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 ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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 rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist daher auf Grundlage der von ihm hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel.

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: 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erst-rezidiv einer B-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage. Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg erhalten 28 µg/Tag, Patienten mit einem geringeren Körpergewicht erhalten 15 µg/m²/Tag (maximal 28 µg/Tag).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 17-Jährigen beträgt 67 kg. Die durchschnittliche Körpergröße von einjährigen Kindern beträgt 0,83 m und das durchschnittliche Körpergewicht 11,6 kg.³ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,50 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)

Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jeweils diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	an Tag 1 - 28 eines 28-Tage-Zyklus	1	28	28

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	7,5 µg -	15 µg/m ² = 7,5 µg -	1 x 38,5 µg alle 72 Stunden -	28	10 x 38,5 µg -
	28 µg	28 µg	1 x 38,5 µg alle 24 Stunden		28 x 38,5 µg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 PLK	2 637,48 €	1,77 €	147,34 €	2 488,37 €
Abkürzungen: PLK= Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 19. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 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 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken