

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 1

Als Monotherapie 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 %

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IgG ₁	Immunglobulin G ₁
KI	Konfidenzintervall
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
n.b.	Nicht bestimmbar
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
Ph	Philadelphia-Chromosom
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
r/r	rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Peer Voss
Position:	Manager Health Economics & Outcomes Research
Adresse:	Riesstraße 24, 80992 München
Telefon:	+49 89 1490961619
Fax:	+49 89 1490962011
E-Mail:	peer.voss@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und zugelassene bispezifische T-Zell-verstärkende Antikörperkonstrukt (BiTE®), dessen Wirkweise auf der selektiven Kopplung von CD3-exprimierenden T-Zellen an CD19-exprimierende Tumorzellen basiert. Nahezu alle Patienten mit B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (95 bis 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf. Im Gegensatz zu konventionellen Antikörpern der IgG₁-Klasse, die Zielzellen vornehmlich über eine durch natürliche Killerzellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten vermittelte, Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität abtöten, jedoch keine T-Zellen rekrutieren, nutzen BiTEs® das hohe zytotoxische Potenzial von T-Zellen aus. Die Antitumor-Aktivität der Blinatumomab-Immuntherapie ist dabei nicht von T-Zellen mit einem spezifischen T-Zellrezeptor oder von Peptidantigenen abhängig, die von Tumorzellen präsentiert werden. Sie ist von polyklonaler Natur und unabhängig von Molekülen der humanen Leukozytenantigene auf den Zielzellen. Blinatumomab vermittelt die Entstehung einer zytolytischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, bei der es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die sowohl proliferierende als auch ruhende Tumorzellen zerstören.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: 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 rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	23.11.2015
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet 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.	23.08.2018

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Blinatumomab erhielt von der Europäischen Kommission am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Derzeit gibt es in Deutschland kein anderes Arzneimittel mit einem vergleichbarem Wirkmechanismus, das als Monotherapie 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 % zugelassen ist.

Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V nicht vorgelegt werden. Der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Nutzenbewertung wurde die multizentrische, einarmige, offene Phase II Studie MT103-203 (BLAST) herangezogen, welche den medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Blinatumomab untersucht. Zusätzlich wurden die Daten aus der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase II Studie MT103-202 (Pilotstudie) und der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) unterstützend dargestellt. Diese Studien wurden analog im Zulassungsprozess bei der Europäischen Arzneimittelagentur berücksichtigt. Für den Vergleich des Behandlungseffekts von Blinatumomab im Verhältnis zu Poly-Chemotherapie wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Als Grundlage für das PSM wurden die Studie MT103-203 (BLAST) als Interventionsarm und die Kohortenstudie (20120148) als historischer Vergleichsarm herangezogen.

Ein einarmiges Studiendesign wurde bei Konzeption der Studie MT103 203 (BLAST) aus vielfachen Gründen gewählt. Zum Ersten war im Jahr 2009 aus mehreren Publikationen bekannt, dass bei Nachweis einer minimalen Resterkrankung die Fortführung einer Poly-Chemotherapie nur eine äußerst geringe Aussicht auf Erfolg bzw. Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Denn durch eine weitere Steigerung der Intensität der Poly-Chemotherapie konnte die Heilungsrate nicht erhöht werden, es nahmen lediglich die Nebenwirkungen zu. Die Bedeutung der MRD wurde zwischenzeitlich durch weitere Publikationen und eine umfangreiche Metaanalyse bestätigt. Zum Zweiten waren zum Start der Studie MT103-203 (BLAST) im Jahr 2010 die sehr vielversprechenden Ergebnisse zu Blinatumomab bei MRD bereits aus der Pilotstudie MT103-202 mit einer MRD-Ansprechrates von 88 % bekannt. Es lag somit – auch aus biologisch nachvollziehbaren Gründen – nahe, dass bei Versagen einer Poly-Chemotherapie der Wechsel auf eine Immuntherapie erfolgversprechender ist und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bietet. Zum Dritten war mit führenden Experten der europäischen ALL-Studiengruppe EWALL eine randomisierte Studie diskutiert und von diesen als praktisch nahezu nicht durchführbar und möglicherweise auch unethisch eingeschätzt worden. So wäre zu erwarten gewesen, dass viele der Patienten der Zuteilung in einen Poly-Chemotherapiearm nicht zugestimmt und die Studie im Moment der Randomisierung verlassen hätte. Die Scientific Advice Working Party (SAWP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat aus diesem Grund im Jahr 2009 der Durchführung einer einarmigen Studie mit Blinatumomab in Kombination mit einer historischen Kontrollstudie zur Poly-Chemotherapie für eine mögliche Zulassung von Blinatumomab bei ALL mit MRD zugestimmt.

Mortalität

Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Poly-Chemotherapie in der historischen Kontrolle ein um mehr als 20 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (OS) erreicht (38,4 vs. 17,6 Monate), und das Sterberisiko wird um 34 % gesenkt (HR=0,66; 95 %-KI [0,46; 0,95]). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 45% unter Blinatumomab, gegenüber nur 33% unter einer Poly-Chemotherapie. Darüber hinaus zeichnet sich unter Blinatumomab nach ca. 4 Jahren ein Plateau der Überlebenskurve ab; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein.

Diese bisher nicht erreichte Verlängerung des Überlebens wird von dem unterstützenden, medizinisch aussagekräftigen und patientenrelevanten Endpunkt des rezidivfreien Überlebens (RFS) bestätigt (HR=0,52; 95 %-KI [0,37; 0,73]). Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Poly-Chemotherapie ein um mehr als 1 Jahr längeres medianes RFS erreicht (19,7 vs. 5,6 Monate). Dabei lag der Anteil der rezidivfrei überlebenden Patienten unter Blinatumomab im Studienzeitraum mehr als 7 % höher als unter einer Poly-Chemotherapie (35,5 % vs. 28,0 %). Dies verdeutlicht die Qualität und Nachhaltigkeit der Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab.

Die Behandlung mit Blinatumomab führte dazu, dass ein Großteil (77,9 %) der Patienten sehr rasch – nach nur einem Behandlungszyklus – eine komplette MRD-Remission erreichte (siehe *Morbidität*). Die Patienten mit kompletter MRD-Remission wiesen ein signifikant längeres OS (43,1 vs. 10,5 Monate; p=0,0006) auf als Patienten ohne komplette MRD-Remission. Dies entspricht einer Vervielfachung des medianen OS bzw. einem Überlebensvorteil von mehr als 2½ Jahren bei Patienten, die unter Blinatumomab eine komplette MRD-Remission erreichten.

Aufgrund der bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer, ergibt sich bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Blinatumomab.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität wurden Endpunkte zur kompletten MRD-Remission (Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission, Zeit- und Dauer der kompletten MRD-Remission) herangezogen, die die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichen und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gelten. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Komplette MRD-Remission

Unter MRD versteht man das Vorliegen leukämischer Zellen im Knochenmark, die mithilfe herkömmlicher morphologischer Methoden nicht nachgewiesen werden können. Eine MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor bei der ALL. Patienten in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hämatologischer CR mit MRD haben ein höheres Rückfallrisiko, ein erhöhtes Risiko für eine erfolglose allogene Stammzelltransplantation (HSZT) und eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne MRD.

Bei Diagnosestellung einer ALL liegt eine Gesamtzahl von ca. 10^{10} bis 10^{12} malignen Zellen im Körper des Patienten vor, was einer Tumormasse von 10 g bis 1 kg entspricht. Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 1 % bis 5 %, d. h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiraten. Als Therapieansprechen bzw. komplette Remission (CR) gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark. Eine komplette Remission ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer kompletten Eradikation aller malignen Zellen, sondern lediglich ein technisch bedingter Grenzwert der Nachweisbarkeit. Trotz kompletter Remission können noch bis zu 10 Milliarden (10^{10}) residuelle Leukämiezellen vorhanden sein. Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Niveau von 10^{-4} , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird. Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden. Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard bei der Therapie der ALL.

Die Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) wiesen eine sehr hohe Ansprechrate auf die Therapie mit Blinatumomab auf. Bereits zum Ende des 1. Zyklus erreichten 77,9 % der Patienten eine komplette MRD-Remission, was mit einer deutlich verbesserten Prognose und einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen der Pilotstudie MT103-202, in der mit etwa 88 % eine noch höhere Ansprechrate auf die Therapie mit Blinatumomab beobachtet wurde.

Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) erreichten die komplette MRD-Remission nicht nur rasch (MW = 29,6 Tage; Median = 29 Tage), sondern auch dauerhaft. Insgesamt blieben 40 % der Patienten (34/85) ohne Ereignis, die mediane Dauer der kompletten MRD-Remission betrug knapp 1,5 Jahre (17,9 Monate). Die langanhaltende Dauer der kompletten MRD-Remission bedeutet gleichzeitig, dass diese Patienten ein Leben ohne jegliches Anzeichen eines Rezidivs und damit auch keiner Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führen konnten.

Die langanhaltende Wirkung und hohe Rate der kompletten MRD-Remission steht zudem in einem starken Zusammenhang mit dem OS und unterstützt somit zusätzlich die Ergebnisse des in der Kategorie Mortalität bewerteten Endpunktes.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Morbidität (Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D Fragebogen)*

Die Betrachtung der Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D Fragebogen gibt einen deutlichen Hinweis darauf, wie sich ein Patient fühlt und wie er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ist somit relevant für den Patienten. Die Auswertung zeigte konsistente Resultate zwischen den beiden Fragebögen, so dass durch diese bestärkenden Überlappungen die Ergebnisse untermauert werden.

Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Veränderung von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen trat im Verlauf der Studie mit Ausnahme von Fatigue, was etwa die Hälfte der Patienten betraf, trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung bei deutlich weniger als der Hälfte der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf. Auch eine klinisch relevante Verschlechterung auf der visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand (EQ VAS) trat trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung nur bei weniger als jedem dritten mit Blinatumomab behandelten Patienten auf. Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass insbesondere bei jenen 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Die Patienteneinschätzung zu den Symptomskalen und Punktwerten der Einzelsymptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Diese Ergebnisse decken sich mit der Patienteneinschätzung bezüglich der 5 Dimensionen aus dem EQ-5D Fragebogen und der EQ VAS. Auch bei Anwendung des EQ-5D Fragebogens blieb der Gesundheitszustand der Patienten während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Auf der visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand kam es während der Behandlung mit Blinatumomab zu einer stetigen Verbesserung, die in Zyklus 3 und 4 mit einer Veränderung um mehr als 7 Punkte klinisch relevant war.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Gesundheitszustand eines Patienten während der Immuntherapie mit Blinatumomab – im Gegensatz zu einer intensiven Polychemotherapie – in der Regel nicht klinisch relevant beeinträchtigt wird, sondern sich zum Teil sogar verbessert. Die Therapie wird meist ambulant durchgeführt, ein Patient kann somit ein weitgehend normales, unbeeinträchtigtes Leben führen.

Fazit zur Morbidität

Anhand der Auswertung des tiefen Ansprechens mittels der kompletten MRD-Remission und der teilweisen Verbesserung der Symptome wird aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer Verringerung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegenden Symptomen, der Nachweis für einen **geringen** Zusatznutzen bezogen auf die Nutzenkategorie Morbidität von Blinatumomab erbracht.

Lebensqualität

Daten zur Bewertung der Lebensqualität wurden mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Bei der Mehrzahl der Funktionsskalen kam es trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab nur bei ca. $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der Patienten zu einer Verschlechterung der Lebensqualität um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten.

Die Patienteneinschätzung zum allgemeinen Gesundheitszustand und den 5 Funktionsskalen sowie der Skala zu finanziellen Schwierigkeiten aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Erhöhung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als zehn Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigten drei Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) sowie der allgemeine Gesundheitszustand eine konstante Verbesserung, die soziale Funktion verbesserte sich sogar in allen Zyklen klinisch relevant. Auf allen weiteren Skalen gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Lebensqualität eines Patienten während der Immuntherapie mit Blinatumomab – im Gegensatz zu einer intensiven Polychemotherapie – in der Regel nicht klinisch relevant beeinträchtigt wird, sondern sich zum Teil sogar verbessert. Die Therapie wird meist ambulant durchgeführt, ein Patient kann somit ein weitgehend normales, unbeeinträchtigtes Leben führen.

Insgesamt ist anhand der Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen nachweisbar.

Sicherheit

Die Sicherheit von Blinatumomab wurde anhand der Studie MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 unter Zugrundelegung des Full-Analysis-Sets (FAS) bewertet.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (einschließlich neurologischer Ereignisse) war im ersten Zyklus am höchsten und nahm im Verlauf der anschließenden Zyklen ab. Trotz der Anwendung einer höheren Anfangsdosis als in vorhergehenden Studien zu Blinatumomab bei rezidivierender/refraktärer ALL traten in Studie MT103-203 (BLAST) Zytopenien, auch des Grads 3/4, seltener auf. Klinisch wird unter laufender Blinatumomab-Therapie – im Gegensatz zu einer Poly-Chemotherapie – häufig eine Rekonstitution der durch die Grunderkrankung beeinträchtigten Hämatopoese beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungssyndrom. Bei den neurologischen Ereignissen in Studie MT103-203 (BLAST) handelte es sich größtenteils um Ereignisse des Grads 1/2. Bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu Behandlungsunterbrechungen führten, klangen die meisten Ereignisse nach Stopp der Infusion von Blinatumomab, welches im Serum eine Halbwertszeit von ca. 2 Stunden aufweist, rasch ab. Nur bei 4 Patienten (3%) wurde in Studie MT103-203 (BLAST), bei Patienten mit minimaler Resterkrankung und somit geringer Tumorlast, ein Zytokinfreisetzungssyndrom beobachtet (jeweils 2 Patienten mit Grad 1 bzw. Grad 3), jeweils im 1. Zyklus. Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit neurologischen Ereignissen oder dem Zytokinfreisetzungssyndrom.

Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab. Aus klinischer Sicht weist die Immuntherapie mit Blinatumomab, wie dies bereits auch in der randomisierten Studie 00103311 (TOWER) gezeigt wurde, eine deutlich bessere Verträglichkeit als eine Poly-Chemotherapie auf.

Insgesamt ist **kein zusätzlicher Schaden** durch Blinatumomab belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die ALL bei Erwachsenen betrifft Personen im erwerbsfähigen Alter, das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 40 – 50 Jahren. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als bei den meisten anderen Krebserkrankungen.

Patienten, die unter Poly-Chemotherapie zwar eine komplette Remission erreichen, bei denen aber noch eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist, haben eine sehr schlechte Prognose bei Fortführung der Poly-Chemotherapie, da eine Persistenz oder das Wiederauftreten einer MRD die Resistenz der Erkrankung gegenüber einer Poly-Chemotherapie aufzeigt. Eine MRD-Negativität hingegen ist einer 72 %-igen Reduktion des Sterberisikos verbunden; nach zehn Jahren leben noch 60 % der erwachsenen Patienten ohne MRD, verglichen mit nur 15 % der Patienten mit MRD.

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B- Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % ist Blinatumomab das erste und einzige in dieser Indikation zugelassene Arzneimittel.

Eine minimale Resterkrankung ist gemäß nationaler und internationaler Leitlinien der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Die DGHO-Leitlinie zur ALL empfiehlt seit Februar 2018 eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien wie Blinatumomab. Mit Blinatumomab ist es nun möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben. Somit trägt Blinatumomab erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser zwar seltenen, aber äußerst aggressiven malignen Erkrankung zu decken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
Mortalität					
OS	PSM, ATT, IPTWT	HR ^a [95 %-KI] Median (Monate)	0,66 [0,46; 0,95] ^b 38,4 vs. 17,6 Monate		n.a.
hRFS	PSM, ATT, IPTWT	HR ^a [95 %-KI] Median (Monate)	0,52 [0,37; 0,73] ^b 19,7 vs. 5,6 Monate		n.a.
Morbidität					
Komplette MRD-Remission					
Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	88/113 (77,9) [69,1; 85,1]	—	15/17 (88,2) [63,6; 98,5]
Zeit bis zur kompletten MRD-Remission (in Tagen)	deskriptiv	MW (SD) Median Min, Max	29,6 (7,5) 29,0 5, 71	—	—
Mediane Dauer (in Monaten) der kompletten MRD-Remission	deskriptiv	Median [95 %-KI]	17,9 [13,3; 23,2] ^b	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Fatigue	Responder-analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	54/102 (52,9) 2,8 [2,3; n.b.]	—	—
Übelkeit und Erbrechen	Responder-analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/101 (22,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Schmerz	Responder-analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/102 (42,2) 9,8 [3,8; n.b.]	—	—
Atemnot	Responder-analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) 24,5 [24,5; n.b.]	—	—
Insomnie	Responder-analyse	n/N (%)	34/101 (33,7)	—	—

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
		Median [95 %-KI]	n.b. [6,1; n.b.]		
Appetitlosigkeit	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	21/101 (20,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Obstipation	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	14/101 (13,9) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Diarrhö	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	29/101 (28,7) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen					
EQ VAS	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	30/100 (30,0) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Lebensqualität					
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) n.b. [18,2; n.b.]	—	—
Körperliche Funktion	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	36/102 (35,3) 20,4 [7,1; n.b.]	—	—
Kognitive Funktion	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/101 (42,6) n.b. [2,6; n.b.]	—	—
Emotionale Funktion	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	25/101 (24,8) n.b. [n.b; n.b.]	—	—
Soziale Funktion	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	39/101 (38,6) n.b. [3,7; n.b.]	—	—
Rollenfunktion	Responder- analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	48/100 (48,0) 4,0 [2,3; n.b.]	—	—

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
Finanzielle Schwierigkeiten	Responder-analyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/98 (23,5) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Sicherheit					
UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	116/116 (100,0) [96,9; n.b.]	—	21/21 (100,0) [83,9; 100,0]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	71/116 (61,2) [51,7; 70,1]	—	17/21 (81,0) [58,1; 94,6]
SUE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	73/116 (62,9) [53,5; 71,7]	—	10/21 (48,0) [25,7; 70,2]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	20/116 (17,2) [10,9; 25,4]	—	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	2/116 (1,7) [0,2; 6,1]	—	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]
<p>a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet; b: Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.06.2017 (Langzeitdaten)</p> <p>ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average effect of Treatment on Treated subjects; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ 5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PSM: Propensity Score Matching; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; SUE: Schwerwiegende UE; UE Unerwünschtes Ereignis</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD⁺ B-Vorläufer-ALL daher als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich der beträchtliche Zusatznutzen bei bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen auf Grund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation, für die bislang keine zugelassene Behandlungsoption existiert.
- Signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um mehr als 20 Monate unter Blinatumomab gegenüber einer Poly-Chemotherapie (Median: 38,4 Monate vs. 17,6 Monate), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR 0,66 [0,46; 0,95]). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 45% unter Blinatumomab, gegenüber nur 33% unter einer Poly-Chemotherapie.
- Die große Mehrzahl der Patienten (77,9 %) erreichte mit nur einem Zyklus Blinatumomab eine komplette MRD-Remission.
- Jeder zweite Patient, der eine komplette MRD-Remission erzielte, überlebte langfristig. Nach ca. 4 Jahren erreicht die Überlebenskurve ein Plateau; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein.
- Die Patienten mit kompletter MRD-Remission wiesen ein signifikant längeres OS (43,1 vs. 10,5 Monate; p=0,0006) auf als Patienten ohne komplette MRD-Remission. Dies entspricht einer Vervierfachung des medianen OS bzw. einem Überlebensvorteil von mehr als 2½ Jahren bei Patienten, die unter Blinatumomab eine komplette MRD-Remission erreichten.
- Blinatumomab zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit. Das Sicherheitsprofil ist konsistent zu dem aus vorigen Studien mit Blinatumomab und ist einer Poly-Chemotherapie deutlich überlegen.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Insgesamt 56 der eingeschlossenen Patienten (48 %) in Studie MT103-203 (BLAST) stammen aus Deutschland, in der Studie MT103-202 kamen sogar alle der teilnehmenden Zentren und Patienten aus Deutschland.

Bei der MRD⁺ B-Vorläufer-ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Eine MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor in Bezug auf die Überlebens- und Rückfallwahrscheinlichkeit bei der ALL. Patienten in hämatologischer CR mit MRD haben ein höheres Rückfallrisiko, ein erhöhtes Risiko für eine erfolglose allogene SZT und eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne MRD. Mit Blinatumomab steht den betroffenen MRD-positiven Patienten eine wirksame immunonkologische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieoption zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die Erkrankung spürbar lindert und ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Poly-Chemotherapie beträchtlich erhöht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Wie bereits dargestellt, ist Blinatumomab als Monotherapie 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 % zugelassen. Diese lebensbedrohlich erkrankten Patienten stellen damit die Zielpopulation von Blinatumomab dar.

Das Ziel der Therapie bei 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 % ist, die Leukämiezellen im gesamten Körper vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann. Patienten, die unter einer Poly-Chemotherapie zwar eine komplette Remission erreichen, bei denen aber noch eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist, haben eine sehr schlechte Prognose bei Fortführung einer Poly-Chemotherapie, da eine Persistenz oder das Wiederauftreten einer MRD die Resistenz der Erkrankung gegenüber einer Poly-Chemotherapie aufzeigt. Mit der Zulassung von Blinatumomab zur Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B- Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung steht diesen Patienten nun erstmals eine frühzeitige Behandlungsoption mit Chance auf Heilung der B-ALL zur Verfügung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz intensiver Induktions-/Konsolidierungstherapie mit hämatologischen CR von 80 % bis 90 % weisen ca. 30 % aller erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-

negativer B-Vorläufer-ALL eine minimale Resterkrankung (MRD) auf. Eine MRD-Persistenz bzw. ein MRD-Rezidiv sind als Resistenz gegenüber einer Standard-Chemotherapie zu deuten.

MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor in Bezug auf die Überlebens- und Rückfallwahrscheinlichkeit bei der ALL. Patienten mit B-Vorläufer-ALL in hämatologischer CR und MRD weisen damit im Vergleich zu Patienten ohne MRD ein deutlich erhöhtes Rezidiv- und Sterberisiko auf. Rezidive sind mit einem unmittelbaren Sterberisiko, einer weiteren Absenkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erheblichen Kosten verbunden. Obwohl eine HSZT für geeignete Patienten mit B-Vorläufer-ALL eine Behandlungsoption darstellt, ist das Risiko, dass die HSZT versagt (d. h. ein hämatologisches Rezidiv auftritt), bei Patienten mit MRD signifikant größer.

MRD ist mit einem erhöhten Rezidiv- und Sterberisiko verbunden

MRD trägt durch eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos zu einer hohen Mortalität durch die ALL bei. In einer großen deutschen multizentrischen Studie der GMALL betrug die Wahrscheinlichkeit, nach fünf Jahren eine hämatologische CR rezidivfrei aufrechtzuerhalten bei Patienten mit MRD nach Erstlinien-Chemotherapie 35 % verglichen mit 74 % bei Patienten ohne MRD. Eine literaturbasierte Meta-Analyse hat den klinischen Nutzen des Erreichens einer hämatologischen CR ohne MRD bei ALL bestätigt. Eine MRD-Negativität ist mit einer 72 %-igen Reduktion des Sterberisikos verbunden; nach zehn Jahren leben noch 60 % der erwachsenen Patienten ohne MRD verglichen mit nur 15 % der Patienten mit MRD.

Patienten mit ALL, die ein hämatologisches Rezidiv erleiden, sind einem unmittelbaren Sterberisiko ausgesetzt (das mediane Gesamtüberleben beträgt weniger als sechs Monate), ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität sinkt weiter ab, und sie verbringen einen Großteil ihrer verbleibenden Lebenszeit unter Rezidivtherapie in der Klinik. Eine zielgerichtete Therapieoption, die in der Lage ist, das Rezidivrisiko von Patienten mit B-Vorläufer-ALL zu senken, hat in dieser Erkrankungssituation demnach das Potenzial, eine wichtige therapeutische Lücke zu schließen, Patienten vor einer Rezidivsituation mit schlechter Prognose zu bewahren und ein Langzeitüberleben zu ermöglichen.

Für ALL mit nachweisbarer MRD während oder nach einer intensiven Poly-Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen ist bislang keine Standardtherapie definiert. Die aktuellen NCCN- und DGHO-Leitlinien empfehlen daher bei der Therapie der ALL regelmäßige MRD-Kontrollen sowie bei MRD-Nachweis deren Reduktion bzw. Beseitigung mittels zielgerichteter Arzneimittel. Blinatumomab ist die einzige hierfür zugelassene Therapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	43 bis 114
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Beträchtlich	43 bis 114
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	<u>Induktionstherapie^b</u> : 1 Zyklus (28 DSF) 73.260,60 €	3.150.205,80 € bis 8.351.708,40 €
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie^b</u> : 1 bis 3 weitere Zyklen (28 bis 84 DSF) ^c 73.260,60 € bis 219.781,80 €	3.150.205,80 € bis 25.055.125,20 €
		<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie^b</u> : 1 bis 4 Zyklen (28 bis 112 DSF) 73.260,60 € bis 293.042,40 €	3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsrealität			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	1,8 Zyklen ^d (entspricht 51 DSF ^e) 133.438,95 €	5.737.874,85 € bis 15.212.040,30 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO[®] erhalten.</p> <p>c: Laut Fachinformation ist eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage zu Beginn des Zyklus 1 und für mindestens zwei Tage zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus empfohlen.</p> <p>d: Gemäß der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,8</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	<u>Induktionstherapie^b</u> : 1 Zyklus (28 DSF) 73.260,60 €	3.150.205,80 € bis 8.351.708,40 €
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie^b</u> : 1 bis 3 weitere Zyklen (28 bis 84 DSF) ^c 73.260,60 € bis 219.781,80 €	3.150.205,80 € bis 25.055.125,20 €
		<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie^b</u> : 1 bis 4 Zyklen (28 bis 112 DSF) 73.260,60 € bis 293.042,40 €	3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsrealität			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	1,8 Zyklen ^d (entspricht 51 DSF ^e) 133.438,95 €	5.737.874,85 € bis 15.212.040,30 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO[®] erhalten.</p> <p>c: Laut Fachinformation ist eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage zu Beginn des Zyklus 1 und für mindestens zwei Tage zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus empfohlen.</p> <p>d: Gemäß der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,8</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Nicht zutreffend	-	-	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist. Vor der Anwendung von BLINCYTO[®] zur Behandlung einer Philadelphia-Chromosom-negativen, MRD-positiven B-Vorläufer-ALL muss eine quantifizierbare MRD mithilfe eines validierten Tests mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} bestätigt werden.

Patienten können 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von BLINCYTO[®] umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage). Die Mehrheit der Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, erreicht ein Ansprechen nach einem Zyklus (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher sind der mögliche Nutzen und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit einer Fortsetzung der Therapie bei Patienten, die nach 1 Behandlungszyklus keine hämatologische und/oder klinische Besserung aufweisen, vom behandelnden Arzt zu beurteilen.

Patienten, die BLINCYTO[®] erhalten, sollten neurologisch untersucht (z. B. Schreibtest) und bezüglich Anzeichen und Symptomen von neurologischen Ereignissen, Infektionen, Infusionsreaktionen, TLS (einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion), Pankreatitis und progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) klinisch überwacht und angemessen behandelt werden.

Laborparameter sollten während der BLINCYTO[®]-Therapie, Leberenzyme vor und während der BLINCYTO[®]-Therapie überwacht werden.

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risikomanagement-Plans, sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO[®] in jedem Mitgliedstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikations-Medien,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbreitungsmodalitäten sowie alle anderen Aspekten des Programms, abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem BLINCYTO[®] vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO[®] verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal, Patienten / Pflegepersonen und Patientenausweis versorgt werden.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens zwei nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS) ab.