

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 1

Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

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.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
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	31

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	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
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).....	30

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)
CAR-T-Cell	Chimeric Antigen Receptor-T-Zell
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
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
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
PIP	Pädiatrischen Prüfkonzept (paediatric investigation plan)
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)

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung von Blinatumomab umfasst Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr im Indikationsgebiet der rezidierten und refraktären Philadelphia-Chromosom negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL und beruht auf einem pädiatrischen Prüfkonzept (paediatric investigation plan, PIP), das am 29.01.2016 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigt wurde. Der zulassungsbegründende PIP basiert auf der einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie MT103-205 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population.

Um den Besonderheiten und Limitationen der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen, ist es gemäß dem *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der EMA möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers (Extrapolation) zu übertragen, wenn bestimmte Voraussetzungen und Kriterien erfüllt sind.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter basiert im vorliegenden Dossier auf Untersuchungen der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 in Verbindung mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie 00103311 (TOWER), einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie mit erwachsenen Patienten im genannten Indikationsgebiet. Insgesamt wird in der Studie 00103311 (TOWER) durch Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit einer SOC-Chemotherapie eine moderate Verbesserung (fast Verdoppelung des Überlebens von 4,0 Monate auf 7,7 Monate) des Gesamtüberlebens erreicht. Dieser Überlebensvorteil wurde mit Beschluss des G-BA vom 07.12.2017 als ein für Patienten beträchtlicher Zusatznutzen eingestuft.

Die Studie 00103311 (TOWER) stellt die **höchste Evidenzstufe** für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu verschiedenen Salvage-Chemotherapien bei der Behandlung von Erwachsenen dar. Sie bildet die Basis des hier vorgenommenen Evidenztransfers zur Ableitung des Zusatznutzens von Blinatumomab. Die wissenschaftliche Erkenntnis aus der Studie MT103-205 stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter die **beste verfügbare Evidenz** dar. Die Ergebnisse beider Studien dienen dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr oder älter zu belegen. Ist die Vergleichbarkeit anhand der EMA-Kriterien gegeben und damit die Evidenz grundsätzlich übertragbar, kann auf dieser Basis der Zusatznutzen einer Erwachsenen-Population auf eine pädiatrische Population übertragen werden. Auch der G-BA hat das Vorgehen einer Extrapolation anhand der EMA-Kriterien bereits in anderen Verfahren akzeptiert.

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

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein (siehe Modul 2).
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein (siehe Modul 3).
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein (siehe Modul 4).

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

Kriterium 1 „Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus“

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und zugelassene bispezifische T-Zell-verstärkende Antikörperkonstrukt (BiTE[®]), dessen Wirkweise auf der selektiven Kopplung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist somit bei Kindern vergleichbar zu dem bei Erwachsenen.

Auch die Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Kindern ist vergleichbar mit der bei Erwachsenen. In dem Phase-I-Dosisfindungsteil der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 wurde für Kinder eine vergleichbare Blinatumomab-Dosierung wie bei Erwachsenen ermittelt. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen kommt eine stufenweise Blinatumomab-Dosierung zur Anwendung, die, basierend auf der Körperoberfläche, 5 µg/m²/d für die ersten sieben Tage, gefolgt von 15 µg/m²/d für alle folgenden Tage beträgt. Auch die „Steady-State“-Serumkonzentrationen von Blinatumomab sind vergleichbar mit denen bei Erwachsenen, bei äquivalenter, auf der Körperoberfläche basierender Dosierung.

Kriterium 2 „Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes“

Dieses Kriterium wird für das Erkrankungsbild der Ph⁻ CD19⁺ r/r B-Vorläufer-ALL anhand folgender fünf Kategorien erläutert:

1. Ätiologie und Pathogenese
2. Subtypen der Erkrankung
 - nach Immunphänotyp
 - genetische Subtypen
3. Klinisches Bild
4. Krankheitsverlauf/Prognose
5. Therapiestruktur

Die Ursache für die Entwicklung der ALL ist bis dato noch nicht umfassend aufgeklärt, weder bei Kindern noch bei Erwachsenen, und ist fortlaufend Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sind häufig zytogenetische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder molekulare Aberrationen identifizierbar, die eine Grundlage für die Entstehung der ALL geben und zu einer unkontrollierten Vermehrung maligner Lymphoblasten im Knochenmark führen. Nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis sind die Ätiologie und die Pathogenese der ALL bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar.

Außerdem ist die Klassifikation der Erkrankung identisch, da diese aufgrund vergleichbarer Merkmale des Immunphänotyps und der Genetik der leukämischen Zellen eingeteilt werden.

Auch das klinische Bild der ALL ist bei Erwachsenen und Kindern gleich. Zunächst treten in der Regel unspezifische Symptome im Rahmen der zunehmenden Knochenmarkinsuffizienz auf. Meist kommt es zu einer schnellen Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Thrombopenie, Infektionen und Anämie (Blässe, Müdigkeit, Herzrasen); bleibt die ALL unbehandelt, führen diese Symptome rasch zum Tod der Patienten. Insbesondere bei Kindern können durch die Ausbreitung der Blasten in den Knochen auch Knochen- oder Gelenkschmerzen auftreten. Auch alle weiteren Organe können leukämisch infiltriert sein.

Der Krankheitsverlauf bzw. die Prognose der Ph⁻ r/r ALL ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar schlecht. Ein erneutes Ansprechen auf eine Chemotherapie wird meist nicht mehr erreicht, die mediane Überlebenszeit beträgt nur wenige Monate.

Auch bei r/r ALL ist die Therapiestruktur der ALL bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar. Durch eine Induktionstherapie wird eine erneute Remission angestrebt, an die sich, wenn der Allgemeinzustand dies erlaubt und ein Spender gefunden werden kann, bei refraktärer Erkrankung oder Zweitrezidiv eine allogene Stammzelltransplantation anschließt. Hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Therapien gibt es in der r/r ALL in beiden Populationen keine Standardtherapie. Frührezidive, mehrfache Rezidive oder eine refraktäre Erkrankung sind in beiden Populationen prognostisch besonders ungünstig und mit äußerst geringen Langzeitüberlebenschancen assoziiert. Die r/r ALL ist daher Domäne der Anwendung von neuen, zielgerichteten Therapien oder experimentellen Substanzen mit einem gänzlich anderen, in dieser Situation noch wirksamen, immunologischen Wirkmechanismus.

Fazit zu Kriterien 1 und 2 des Evidenztransfers

Zusammenfassend ist die Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus einschließlich der Vergleichbarkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie verschiedener Aspekte zur Pharmakokinetik zwischen Erwachsenen und Kindern nachgewiesen. Damit konnte das erste Kriterium der EMA erfüllt werden.

Weiterhin konnte in allen fünf beschriebenen Kategorien (Ätiologie und Pathogenese, Subtypen der Erkrankung, klinisches Bild, Krankheitsverlauf/Prognose und Therapiestruktur) eine Vergleichbarkeit der populationsspezifischen Ergebnisse bzgl. des Erkrankungsbildes zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt werden, wodurch Kriterium 2 für den Evidenztransfer erfüllt ist.

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 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	23.08.2018	B
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 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

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	
B	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	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 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 oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, 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)

Die ersten beiden Kriterien für den Evidenztransfer wurden in Abschnitt 1.2 dargestellt. Das 3. und letzte Kriterium betrifft die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern und wird nachfolgend anhand der Ergebnisse der randomisierten Phase 3 Studie 00103311 (TOWER) für Erwachsene und der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 beschrieben.

Mortalität

Insgesamt wird in der Studie 00103311 (TOWER) durch Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit einer SOC-Chemotherapie eine gem. G-BA-Beschluss moderate Verbesserung (fast Verdoppelung des Überlebens von 4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3] auf 7,7 Monate; 95 %-KI [5,6; 9,6]) des Gesamtüberlebens erreicht. Dieser Überlebensvorteil wurde mit Beschluss des G-BA vom 07.12.2017 als ein für Patienten beträchtlicher Zusatznutzen eingestuft. Diese Überlegenheit von Blinatumomab wird zudem mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,71 [0,55; 0,93] sowie eines vorzeitigen Stopps der Studie 00103311 (TOWER) aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils untermauert. Die Ergebnisse zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen damit auch vergleichbare mediane Überlebenszeiten (7,7 Monate; 95 %-KI [5,6; 9,6] bzw. 7,5 Monate; 95 %-KI [4,0; 11,8]). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener anhand des Evidenztransfers sowie die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Studie 00103311 (TOWER) sind somit für den Endpunkt OS nachgewiesen.

Morbidität

Komplette Remission

In der pädiatrischen Population in Studie MT103-205 konnten 38,6 % (95 %-KI [27,2 %; 51,0 %]) der Patienten eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen, in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen 43,9 % (95 %-KI [37,9 %; 50,0 %]). Im Vergleich zur Chemotherapie im Kontrollarm der Studie 00103311 (TOWER) (24,6 %) stellt dies eine statistisch signifikante Verbesserung um 19,3 % dar (RR: 1,78 [1,29;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2,47]; $p < 0,001$). Dies zeigt die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie. Somit liegen gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt komplette Remission in vergleichbaren Größenordnungen mit überlappenden Konfidenzintervallen vor. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für den Endpunkt Komplette Remission nachgewiesen.

Minimale Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten in der Studie 00103311 (TOWER) 29,9 % der Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Die vergleichsweise hohe MRD-Remissionsrate zeigt die ausgeprägte therapeutische Wirksamkeit von Blinatumomab in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten. Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Studie MT103-205 (MRD-Remissionsrate: 21,4 %; 95 %-KI [12,5 %; 32,9 %]) mit überlappenden Konfidenzintervallen. Auch wurde im Rahmen der Quantifizierung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern keine signifikante Heterogenität für den Endpunkt MRD-Remission festgestellt ($p=0,133$ und $p=0,693$). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit auch für den Endpunkt MRD-Remission gegeben.

Fazit zur Mortalität und Morbidität

Die Ergebnisse der Extrapolation zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen gleichgerichtete klinische Effekte für die Überlebenszeiten, die kompletten Remissions- und die MRD-Remissionsraten. Insbesondere beim Überlebensvorteil zeigt Blinatumomab nicht nur eine deutliche Überlegenheit gegenüber der SOC-Chemotherapie, sondern auch im Rahmen des Evidenztransfers eine Übertragbarkeit dieser Überlegenheit der erwachsenen auf die pädiatrische Population. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener konnte somit für die Kategorien Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Vergleichbarkeit ist die Evidenz von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für die Kategorien Mortalität und Morbidität auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Lebensqualität

Daten zur Bewertung der Lebensqualität wurden in der Studie 00103311 (TOWER) mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben, der derzeit noch nicht bei pädiatrischen Krebspatienten validiert worden ist. Ein angemessenes Modul des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für die Kinder und Jugendlichen wird voraussichtlich erst bis 2020 entwickelt. Zudem ist die Erfassung von patientenberichteten Ergebnissen und gesundheitsbezogenen Daten zur Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL aufgrund der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kleinen Patientenpopulation, des Alters (z.T. noch nicht sprachfähige Kleinkinder) und der schlechten Prognose im Zusammenhang mit der Erkrankung eine enorme Herausforderung. Daher wurden in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 keine Daten zur Lebensqualität erhoben, sodass aufgrund fehlender Daten eine Übertragbarkeit der Lebensqualitätsergebnisse nicht möglich ist. Dennoch ist davon auszugehen, dass Blinatumomab bei Kindern aufgrund der besseren Wirksamkeit und des besseren Nebenwirkungsprofils ähnlich starke Vorteile bzgl. der Lebensqualität zeigt wie in der Erwachsenenpopulation.

Sicherheit

Die Ergebnisse der Extrapolation zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit von Blinatumomab bei Kindern und Erwachsenen.

Die Raten unerwünschter Ereignisse (UE) (98,5 % vs. 100 %), UE von mindestens Grad 3 CTCAE (86,5 % vs. 87,1 %), SUE (61,8 % vs. 55,7 %), Therapieabbrüchen (12,4 % vs. 5,7 %) und Todesfällen aufgrund von UE (19,1 % vs. 15,7 %) waren zwischen Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen und Studie MT103-205 bei Kindern vergleichbar.

Die klinisch relevantesten Nebenwirkungen von Blinatumomab sind neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungssyndrom. Bei pädiatrischen Patienten traten in Studie MT103-205 etwas weniger neurologische Ereignisse insgesamt bzw. von mindestens Grad 3 CTCAE auf als bei erwachsenen Patienten in Studie 00103311 (TOWER) (24,3 % vs. 61,0 % bzw. 5,7 % vs. 9,4 %). Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat in vergleichbarer Häufigkeit in Studie MT103-205 bei Kindern und in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen auf (11,4 % vs. 16,1 % bzw. CRS von mindestens Grad 3 CTCAE: 5,7 % vs. 4,9 %).

Die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie drückt sich in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen insbesondere in der deutlich geringeren Rate schwerer Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE aus (34,1 % vs. 52,3 %). In Studie MT103-205 bei der pädiatrischen Population traten unter Blinatumomab im Vergleich zu erwachsenen Patienten sogar weniger Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE auf (25,7 %).

Die Evidenz der Ergebnisse der Nutzenkategorie Sicherheit von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) ist damit auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Gesamtfazit zum Evidenztransfer

Um den eingangs beschriebenen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (*similarity*) der herangezogenen Studien gem. der Kriterien der EMA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

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

In der Gesamtschau ist die Übertragung der Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) bei erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population im vorliegenden Nutzendossier für den Wirkstoff Blinatumomab nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet. Das Vorgehen entspricht den Kriterien der EMA und der aktuellen AM-NutzenV § 5 Abs. 5a vom 28. Dezember 2010, die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 geändert worden ist. Vor dem Hintergrund des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung sowie der therapeutischen Effekte der Behandlung mit Blinatumomab wird der deutlich höhere medizinische Bedarf bei Kindern und Jugendlichen adäquat adressiert. Damit konnte eine stabile Brücke für die Übertragung des Zusatznutzens erstellt werden. Die Übertragung des Zusatznutzens ist Gegenstand des folgenden Abschnitts.

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	
B	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die ALL ist im Kindesalter (1 bis 18 Jahre) mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt, die knapp 30 % aller Malignome in diesem Alter ausmacht.

In Deutschland erkranken nach Angaben des ZfKD im Robert Koch-Institut pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren sowie etwa 500 Erwachsene neu an einer ALL. Durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten wird das normale blutbildende Knochenmark von entarteten Zellen zunehmend verdrängt, so dass sich schwere Krankheitssymptome (u.a. Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Müdigkeit) in der Regel binnen Tagen entwickeln, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten. Die B-Vorläufer-ALL ist mit einem Anteil von 80 % der häufigste ALL-Subtyp bei Kindern (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2). Ziel der Therapie ist, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann.

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph⁻ CD19⁺ B-Vorläufer-ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab ist als Monotherapie zur Behandlung von 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, seit August 2018 zugelassen. Blinatumomab trägt bedeutsam dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen malignen Erkrankung zu decken. Die Lebenserwartung eines von dieser schweren Erkrankung betroffenen Kindes reduziert sich dabei um Jahrzehnte. Eine Therapie mit Blinatumomab bietet diesen Kindern eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung.

Darüber hinaus beträgt bei rezidivierter ALL im Kindesalter die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer unter einer nebenwirkungsreichen Poly-Chemotherapie 65 Tage, leider häufig unmittelbar vom Tode gefolgt. Mit Blinatumomab ist es hingegen möglich, statt einer intensivsten Chemotherapie, eine deutlich besser verträgliche Mono-Immuntherapie einzusetzen, die in der Regel zum großen Teil ambulant durchführbar ist. Dies ermöglicht den betroffenen Kindern ein weitgehend normales Leben zu Hause verbunden mit einer höheren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität und den intensiven Kontakt mit Eltern und Freunden in dieser äußerst schwierigen Lebensphase, gegebenenfalls auch die Teilnahme am Schulunterricht.

Blinatumomab trägt dazu bei, den großen therapeutischen Bedarf bei Kindern mit r/r ALL zu decken und weist im Vergleich zu einer Salvage Chemotherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen auf. Dieser Zusatznutzen basiert zunächst auf einer Gegenüberstellung und anschließenden Übertragung der Evidenz von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population, einschließlich einer Quantifizierung sämtlicher in den Studien 00103311 (TOWER) sowie MT103-205 dargestellten Endpunkte (vgl. Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungs- effekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205	Quantifizierung ^c der Vergleich- barkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern	
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effekt- schätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b		Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	p=0,012	7,5 Monate [4,0; 11,8]	p=0,201
EFS bzw. hRFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	p≤ 0,001	4,4 Monate [2,3; 7,6]	NA
Morbidität					
Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]	p< 0,001	38,6 % [27,2 %; 51,0 %]	p=0,415
Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]	p< 0,001	17,1 % [9,2 %; 28,0 %]	p=0,002
MRD-Remissionsrate	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]	p< 0,001	21,4 % [9,2 %; 28,0 %]	p=0,133

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungs- effekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205	Quantifizierung ^c der Vergleich- barkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern	
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effekt- schätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b		Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Komplette MRD- Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]	p < 0,001	21,4 % [9,2 %; 28,0 %]	p=0,693
Sicherheit					
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	p=1,000	100,0 % [94,9 %; 100,0 %]	p=0,385
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	p=0,157	87,1 % [77,0 %; 93,9 %]	p=0,675
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	p=0,003	55,7 % [43,3 %; 67,6 %]	p=0,436
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	p=0,252	5,7 % [1,6 %; 14,0 %]	p=0,058
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	p=0,706	11,4 % [5,1 %; 21,3 %]	p=0,531
a: Als Effektschätzer wird HR für OS, EFS, Morbidität (Symptome) und Lebensqualität und RR für die restlichen Endpunkte dargestellt.					
b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.					

Fazit zum Evidenztransfer

Es wurde im vorliegenden Nutzendossier nachgewiesen, dass ein Evidenztransfer sowohl aus qualitativer als auch quantitativer Sicht angemessen ist und damit auch eine Übertragung des beträchtlichen Zusatznutzens adäquat vorgenommen werden kann:

Zusammenfassung der Aussagen im DossierQualitativ

- Vergleichbarer Wirkmechanismus von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern, nachgewiesen anhand einer Pharmakodynamik-Analyse (vgl. Modul 2).
- Vergleichbares Erkrankungsbild von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern, hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung, immunphänotypischer, chromosomaler und genetischer Subtypen, Prognosefaktoren der Erkrankung, klinischen Bildes, Krankheitsverlaufs und Therapiestruktur (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1).

Quantitativ

- Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab, dargelegt durch die gleichgerichteten Effekte in statistisch signifikanten Größenordnungen, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Modul 4.4.2).

Aufgrund der nachhaltigen deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, wurde für die Studie 00103311 (TOWER), bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität, ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Blinatumomab vom G-BA festgestellt.¹

Durch die gegebene Vergleichbarkeit der methodisch hochwertigen Evidenz aus Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 im Rahmen des Evidenztransfers kann die Nutzenbewertung des G-BA von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁻CD19⁺, r/r B-Vorläufer-ALL auf die erweiterte Indikation übertragen werden. Aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit von Blinatumomab, insbesondere für den Endpunkt OS, kann für die pädiatrische Population ein **beträchtlicher** Zusatznutzen übertragen werden.

Zusammenfassend ergibt sich der **beträchtliche** Zusatznutzen bei bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 C, Abschnitt 3.2) aufgrund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Neben der Vergleichbarkeit auf Ebene des Wirkmechanismus des Arzneimittels gilt auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes sowie die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 als gegeben. Damit sind die drei vorab definierten Kriterien der EMA für die Durchführung des Evidenztransfers erfüllt.
- Vergleichbare Ergebnisse des Überlebens unter Blinatumomab zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (medianes Gesamtüberleben

¹ Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

7,7 Monate bzw. 7,5 Monate) und damit nahezu Verdoppelung des Überlebens unter Blinatumomab (7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm in der Studie 00103311 (TOWER)).

- Hohe, vergleichbare Rate an Patienten mit kompletter Remission unter Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (43,9 % bzw. 38,6 %). Das Ansprechen unter Chemotherapie in der Studie 00103311 (TOWER) betrug 24,6 % (bridge to transplant).
- Ebenso hohe, vergleichbare Rate mit kompletter MRD-Remission unter Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (23,6 % bzw. 21,4 %) und damit Linderung bzw. Verschwinden der krankheitsspezifischen Symptome. Die komplette MRD-Remission unter Chemotherapie betrug in der Studie 00103311 (TOWER) 9,0 %.
- Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der Studie MT103-205 war konsistent zu dem aus der Studie 00103311 (TOWER) und stellt eine gute Verträglichkeit dar.
- Eindeutige Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 auf den deutschen Versorgungskontext durch hohen Anteil deutscher Studienzentren (Studie 00103311 (TOWER): 12 Studienzentren; Studie MT103-205: 10 Studienzentren) sowie Patienten aus Deutschland (Studie 00103311 (TOWER): 10,1 %; Studie MT103-205: 25,7 %) in beiden Studien.

Bei der Ph⁻ CD19⁺ r/r B-Vorläufer-ALL bei Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame, gut verträgliche Mono-Immuntherapie zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die Erkrankungsfolgen spürbar lindert und ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie beträchtlich erhöht. Mittels des Evidenztransfers konnte die Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) auf die Studie MT103-205 übertragen werden und damit auch der Zusatznutzen in der pädiatrischen Population belegt werden. Beruhend auf der methodisch hochwertigen Evidenz aus der Studie 00103311 (TOWER) ist somit insgesamt das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Ph⁻ CD19⁺ r/r B-Vorläufer-ALL als **beträchtlich** einzustufen.

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 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, zugelassen. Diese lebensbedrohlich erkrankten Patienten stellen damit die Zielpopulation von Blinatumomab dar.

Das Ziel der Therapie bei Ph⁻ CD19⁺ r/r B-Vorläufer-ALL-Patienten ist das Erreichen einer kompletten Remission, die die Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung darstellt. Vor Markteinführung von Blinatumomab konnte eine Remission nur mit hochtoxischen Poly-Chemotherapie-Regimen oder im Rahmen von klinischen Studien erzielt werden. Bei weit fortgeschrittener Erkrankung mit zahlreichen Vortherapien war eine palliative Behandlung häufig die einzige Möglichkeit.

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)

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Die jährliche Inzidenzrate für ALL liegt bei etwa drei bis fünf Fällen pro 100.000 Kindern pro Jahr. Die ALL macht etwa 80 % der pädiatrischen Leukämie-Fälle aus. Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der neu diagnostizierten Patienten mit ALL eine Remission, die Überlebensrate liegt bei ca. 80 bis 90 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allerdings tritt bei etwa 20 % der Kinder mit ALL ein Rezidiv auf. Trotz des Gesamterfolgs in der Behandlung von neu diagnostizierter ALL bleiben die Heilungsraten bei Kindern im Rezidiv gering. Dies bedeutet, dass die rezidierte ALL weiterhin die am weitesten verbreitete Todesursache in der pädiatrischen Onkologie ist. Eine Verbesserung der Behandlung für diese Kinder ist daher unbedingt notwendig.

Neue Wirkstoffe werden dringend benötigt, um die immer noch sehr schlechten Therapieerfolge von Kindern mit ALL im Rezidiv zu verbessern und die langfristige, Chemotherapie-bedingte Morbidität von überlebenden Kindern zu reduzieren. Diese Wirkstoffe würden nicht nur dabei helfen, dass bis zu 10 % der Kinder, die letztendlich an dieser Erkrankung versterben, überleben könnten, sondern auch konventionelle Chemotherapeutika ersetzen, die langfristige Nebenwirkungen (z.B. Sekundärmalignome, neurokognitive Defizite, Herzinsuffizienz, aseptische Osteonekrosen von Hüfte oder Knie, Infertilität) mit Einfluss auf die Lebensqualität der überlebenden Kinder haben. Moderne Technologien haben es ermöglicht, spezifische Targets wie das Oberflächenantigen CD19 auf malignen Blasten zu identifizieren, die in Leukämie-Therapien verwendet werden können. Medikamente wie Blinatumomab können dazu beitragen, hohe Heilungsraten zu erzielen, während frühe und späte behandlungsbedingte Morbiditäten bei den betroffenen Kindern reduziert werden.

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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	34 bis 79
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
B	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	Beträchtlich	34 bis 79
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	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	<u>Induktionstherapie:</u> 2 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 34) 88.959,30 €	3.024.616,20 € bis 7.027.784,70 €
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 weitere Zyklen (Durchschnittlich 18 bis 54 DSF) 47.096,10 € bis 141.288,30 €	1.601.267,40 € bis 11.161.775,70 €
		<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> 2 bis 5 Zyklen (Durchschnittlich 34 bis zu 88 DSF) bis zu 230.247,60 €	3.024.616,20 € bis 18.189.560,40 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Versorgungsrealität			
Blinatumomab	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	1,5 Zyklen ^b (entspricht 25 DSF) 65.411,25 €	2.223.982,50 € bis 5.167.488,75 €
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 bzw. 3.2.5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Gemäß der mittleren Anzahl der angefangenen Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,5</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;</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
3.024.616,20 € bis 18.189.560,40 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	<u>Induktionstherapie:</u> 2 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 34) 88.959,30 €	3.024.616,20 € bis 7.027.784,70 €
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 weitere Zyklen (Durchschnittlich 18 bis 54 DSF) 47.096,10 € bis 141.288,30 €	1.601.267,40 € bis 11.161.775,70 €
		<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> 2 bis 5 Zyklen (Durchschnittlich 34 bis zu 88 DSF) bis zu 230.247,60 €	3.024.616,20 € bis 18.189.560,40 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Versorgungsrealität			
Blinatumomab	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	1,5 Zyklen ^b (entspricht 25 DSF) 65.411,25 €	2.223.982,50 € bis 5.167.488,75 €
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 bzw. 3.2.5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Gemäß der mittleren Anzahl der angefangenen Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,5</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;</p>			

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
3.024.616,20 € bis 18.189.560,40 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Pädiatrische 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	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. Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.

Patienten können zwei Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (vier Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (zweiwöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt. Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO[®]-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten. Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Die BLINCYTO[®]-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Patienten, die BLINCYTO[®] erhalten, sollten neurologisch untersucht (z. B. Schreibtest) und bezüglich Anzeichen und Symptomen von neurologischen Ereignissen, Infektionen, Infusionsreaktionen, eines Zytokinfreisetzungssyndroms, 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 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 führt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens zwei nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen (PASS) durch.