

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 19.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
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 .....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CR	komplette Remission (Complete Remission)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EFS	Ereignisfreies Überleben
FAS	Full-Analysis-Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HC3	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n.b.	nicht berechenbar
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

**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 1-2) 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Amgen Europe B.V.</b>
<b>Anschrift:</b>	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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Blinatumomab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>BLINCYTO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC19</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>37361</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>11182837</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C91.00</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I25518, I30536, I95956, I17634, I118563, I25519, I30535, I76142</b>



### 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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
BLINCYTO <sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.	24.06.2021	E
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 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer 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
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
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.	22.12.2020

#### 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
E	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ</p>		

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

Blinatumomab erhielt 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 ähnlichen Wirkmechanismus, das bei pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie 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 Sozialgesetzbuch (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, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie 20120215 herangezogen, welche den medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Blinatumomab untersucht.

### Mortalität

Zur Bewertung der Endpunktkategorie Mortalität liegen Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Diese stammen aus dem zweiten Datenschnitt mit einer medianen Beobachtungsdauer von 32 Monaten. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde das mediane Gesamtüberleben in keinem der beiden Studienarme erreicht, allerdings zeigte sich eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 67 % durch Blinatumomab im Vergleich zur Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) (Hazard Ratio (HR) = 0,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,15; 0,72],  $p = 0,003$ ).

Diese Ergebnisse werden durch den Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) unterstützt. Auch in diesem Endpunkt zeigt sich eine dramatische Verbesserung unter Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie (HR: 0,33; 95 %-KI [0,18; 0,61];  $p < 0,001$ ).

### Morbidität

Das Erreichen einer MRD-Remission gegenüber HC3 wurde durch einen Therapiezyklus unter Blinatumomab signifikant verbessert (Relatives Risiko (RR): 1,4; 95 %-KI [1,1; 1,8];  $p = 0,017$ ). Gleichzeitig konnte das Rezidivrisiko um 76 % gesenkt werden (kumulative Rezidivinzidenz HR: 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,46];  $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Ergebnissen der allogenen Stammzelltransplantation (alloHSZT) wider. So konnten unter Blinatumomab fast 20 % mehr Kinder in kompletter Remission transplantiert werden (Blinatumomab: 88,9 %, HC3: 70,7 %). Unter Blinatumomab war zudem das Risiko, nach alloHSZT zu versterben, um 69 % reduziert (HR: 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,88];  $p = 0,019$ ).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Sicherheit**

Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) auf (Blinatumomab: 100 %; HC3: 96,1 %). Sowohl klinisch besonders relevante, schwere UE vom Grad  $\geq 3$  (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67];  $p < 0,001$ ) als auch schwerwiegende UE (HR: 0,49; 95 %-KI [0,24; 0,98];  $p = 0,035$ ) traten unter Blinatumomab signifikant seltener auf. Zwei Patienten (3,7 %) brachen unter Blinatumomab aufgrund neurologischer Ereignisse die Therapie ab. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf.

In Summe war die Verträglichkeit von Blinatumomab gut und entsprach der aus früheren Studien. Die auftretenden UE waren vorhersehbar und gut behandelbar. Die unter den intensiven konsolidierenden Chemotherapien auftretenden Toxizitäten traten unter Blinatumomab nicht auf, womit die Voraussetzungen und der langfristige Erfolg einer kurativen alloHSZT wesentlich verbessert wurden. Die Immuntherapie mit Blinatumomab kann auf Grund ihrer guten Verträglichkeit im Gegensatz zu einer hochtoxischen Chemotherapie in der Regel ambulant erfolgen, was direkt als auch indirekt zu einer substanziellen Entlastung der betroffenen Kinder und deren Familien und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie 20120215 in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit eine deutliche Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber HC3 in der Konsolidierungstherapie. Mit Blinatumomab steht somit pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine neue hoch effektive und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
E	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ		

## 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)*

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studie 20120215 standardisiert erhoben und bewertet wurden. Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde als Hinweis eingestuft.

Nachfolgend werden in Tabelle 1-8 die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse Blinatumomab vs. HC3 im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatz- nutzens
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,15; 0,72]; 0,003	Erheblicher Zusatznutzen
	Rel. Häufigkeit (%)	83,3 vs. 59,6	
Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [17,5; n.b.]		
EFS	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,18; 0,61]; < 0,001	
	Rel. Häufigkeit (%)	68,5 vs. 42,6	
	Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [24,4; n.b.] vs. 7,6 [4,5; 12,7]	
<b>Morbidität</b>			
MRD-Remission (gemäß PCR)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,4 <sup>a</sup> [1,1; 1,8]; 0,017 <sup>b</sup>	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Rel. Häufigkeit (%)	89,8 vs. 54,2	
Kumulative Rezidiv- inzidenz	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,24 [0,13; 0,46]; < 0,001	
	Rel. Häufigkeit (%)	24,1 vs. 55,6	
Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. 7,9 [5,8; 23,1]		
Rate der alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,05 [0,67; 1,65]; 0,84	
	Rel. Häufigkeit (%) <sup>c</sup>	88,9 vs. 70,4	
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,31 [0,11; 0,88]; 0,019	
	Rel. Häufigkeit (%)	85,4 vs. 68,4	
	Median (Tage) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [341,0; n.b.]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse Blinatumomab vs. HC3 im Vergleichsarm	Ausmaß des Zusatz- nutzens
100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR	KM-Schätzer (%) [95 %-KI] 4,2 [1,1; 15,6] vs. 5,6 [1,4; 20,5]	
<b>Sicherheit</b>		
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	HR [95 %-KI]; p-Wert 0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001 Rel. Häufigkeit (%) 57,4 vs. 82,4	Beträchtlicher Zusatznutzen
SUE	HR [95 %-KI]; p-Wert 0,49 [0,24; 0,98]; 0,035 Rel. Häufigkeit (%) 24,1 vs. 43,1	
Therapieabbruch aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert n.b. [n.b.; n.b.]; 0,17 Rel. Häufigkeit (%) 3,7 vs. 0,0	kein zusätzlicher Schaden
Tod aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert n.b. [n.b.; n.b.]; n.b. Rel. Häufigkeit (%) 0,0 vs. 0,0	
<p>a: Das relative Hesse Konvergenz Kriterium ist größer als das Limit von 0,0001. Die Annäherung ist fraglich.  b: p-Wert basierend auf RR.  c: vor dem Eintreten eines Rezidivs.  alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; CR: komplette Remission; EFS: ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set; n.b.: nicht berechenbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Rel.: relative; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.  Quelle: (Amgen 2020a, Amgen 2021d)</p>		

Zusammenfassend ergibt sich ein **erheblicher** Zusatznutzen von Blinatumomab für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Bei der Patientenpopulation handelt es sich um Kinder mit besonders ungünstiger Prognose, die häufig nicht mehr auf eine Therapie ansprechen und deren Überleben vom Erreichen einer stabilen Remission und anschließender alloHSZT abhängt (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2). Der Zusatznutzen leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientenpopulation
- Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 83,3 % vs. 59,6 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %
- Erhebliche Verlängerung des EFS (EFS-Rate: 68,5 % vs. 42,6 %); das Ereignisrisikos (Rezidiv oder Tod) wurde um 67 % reduziert
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Remission um 40 %

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 76 % (24,1 % vs. 55,6 % unter HC3)
- Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (88,9 % vs. 70,4 % unter HC3) der behandelten Kinder in CR
- Signifikante Reduktion des Sterberisikos um 69 % nach alloHSZT in CR
- Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für UE  $\geq$  Grad 3 CTCAE um 59 % und des Risikos für SUE um 51 %)
- Aufgrund dessen ist eine ambulante Therapie der betroffenen Kinder möglich

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Durch einen alternativen immunologischen Wirkmechanismus von Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie konnte das Therapieansprechen in nur einem Konsolidierungszyklus deutlich verbessert werden. Damit steht mit Blinatumomab den betroffenen Patienten eine höchst wirksame und gut verträgliche Therapiealternative zur Verfügung.



## 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)*

Die ALL ist mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform im Kindesalter (ein Jahr bis unter 18 Jahre), sondern mit knapp 30 % der Malignome auch die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter insgesamt. Die B-Vorläufer ALL ist unter pädiatrischen Patienten mit einem Anteil von 80 % bis 85 % der häufigste ALL-Subtyp. Der Krankheitsverlauf der ALL ist geprägt von einer rapiden Krankheitsprogression und einer hohen Sterblichkeit. Durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten wird das normale blutbildende Knochenmark von entarteten Zellen zunehmend verdrängt, so dass sich Krankheitssymptome (u.a. Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Müdigkeit) in der Regel binnen Tagen entwickeln, was mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergeht. Ziel der Therapie ist es daher, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ALL sind die grundsätzlichen Heilungschancen bei Neuerkrankung deutlich besser als bei Erwachsenen. Durch intensive, standardisierte Kombinationschemotherapien können inzwischen fast 90 % der an ALL neu erkrankten Kinder und Jugendlichen geheilt werden. Bedeutend schlechter ist allerdings die Prognose, wenn es zu einem Rezidiv kommt. Bereits im ersten Rezidiv sprechen nur mehr etwa die Hälfte der Kinder auf eine Therapie an, die Überlebensrate ist wesentlich geringer als in der Erstlinientherapie.

Besonders schlechte Ansprech- und Überlebensraten weisen dabei Kinder mit einem sogenannten Hochrisiko-Rezidiv auf, wozu ein erheblicher Anteil der rezidierten Patienten zählt. Da diese Patienten im Vergleich zu denen mit günstigem Risikoprofil in der Regel durch alleinige Chemotherapie keine Chance auf Heilung haben, besteht in einer erfolgreichen Stammzelltransplantation, die in kompletter, MRD-negativer Remission nach vorangegangener Induktions- und Konsolidierungschemotherapie durchgeführt wird, die größte Chance auf Heilung. Maßgebliche Kriterien für die Durchführbarkeit und den langfristigen Erfolg der Stammzelltransplantation – und somit auch Chance auf langfristiges Überleben – sind dabei der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grad der Krankheitskontrolle und allgemeine Gesundheitszustand des Patienten bei Transplantation.

*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)*

Gemäß internationalen Behandlungsempfehlungen werden Kinder mit Ph- CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ersten Rezidiv nach einer Induktionsphase zur Remissionserhaltung mit einer sehr intensiven Konsolidierungstherapie (HC3) behandelt. Da diese Hochrisiko-Patienten in der Regel im Anschluss nicht mehr durch eine alleinige Chemotherapie geheilt werden können, stellt eine alloHSZT in stabiler Remission als letzte verbleibende kurative Option das oberste Therapieziel dar. Dabei hängt der langfristige Erfolg der alloHSZT neben dem Vorliegen einer tiefen MRD-Remission maßgeblich vom Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation ab.

Da das Ansprechen der Hochrisiko-Patienten auf die Konsolidierungstherapie oft nicht zufriedenstellend ist, besteht dringender Bedarf an Therapeutika mit alternativen in dieser Situation noch wirksamen Wirkmechanismen. Zusätzlich besteht erheblicher Bedarf in der Reduktion der durch die Therapie verursachten Toxizitäten. Mit den momentan zur Verfügung stehenden Chemotherapien sind häufig lebensbedrohliche Komplikationen verbunden, die oft zu langen stationären Krankenhausaufenthalten und Verzögerungen in der Durchführung der alloHSZT führen. Dies stellt eine insgesamt extrem belastende Situation für die Kinder und deren Familien dar.

Wie in der Zulassungsstudie gezeigt wurde, steht mit Blinatumomab für diese Patienten (pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ) nun eine höchst wirksame und gut verträgliche Therapiealternative zu den intensiven und hoch toxischen Chemotherapieregimen in der Konsolidierungstherapie zur Verfügung. Aufgrund der guten Verträglichkeit kann die Therapie weitestgehend ambulant durchgeführt werden, was ein enormer Gewinn an Lebensqualität für die betroffenen Kinder und deren Familien darstellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
E	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	7 bis 30
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
E	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	7 bis 30
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ				

### 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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
E	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	42.298,21 € <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 1 Zyklus Blinatumomab (17 Durchstechflaschen). ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
E	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Nicht zutreffend	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ

## 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 mit Blinatumomab sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes erfolgen, 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 werden laut Fachinformation mit einem Zyklus Blinatumomab behandelt. Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion. Die BLINCYTO<sup>®</sup>-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Eine temporäre Unterbrechung oder ein Abbruch der BLINCYTO<sup>®</sup>-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender Toxizitäten zu erwägen: neurologische Ereignisse, Infektionen, Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, erhöhte Leberenzyme und Pankreatitis. Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten drei Tage empfohlen.

Patienten sollten hinsichtlich verschiedener Laborparameter (einschließlich Blutbild, Leberenzyme), bezüglich Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse (z.B. mittels Schreibtest), Infektionen, Infusionsreaktionen, Tumorlyse-Syndrom (einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts), Pankreatitis und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie überwacht werden.

### Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der pharmazeutische Unternehmer versorgt alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO<sup>®</sup> verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien, die als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme vor der Markteinführung und bei jeder relevanten Zulassungsänderung mit der zuständigen, nationalen Behörde abgestimmt worden sind.