

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute
lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert oder refraktär,
Ph+ CD19+)**

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf.....	15

1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 22. Dezember 2020 hat Blinatumomab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Januar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert oder refraktär, Ph+ CD19+) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto) gemäß Fachinformation

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie ALCANTARA (20120216) vor. Darüber hinaus stellte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich in Form von Propensity-Score-basierten Analysen zwischen der Studie ALCANTARA und einer retrospektiven Kohortenstudie (Studie 20160462) zu den Endpunkten Gesamtüberleben und komplette Remission dar. Zudem zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der Studie TOWER heran, die zum einen in das Analysemodell des indirekten Vergleiches einbezogen wurden und zum anderen im Rahmen eines

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

Evidenztransfers zur Bewertung der Symptomatik und Lebensqualität mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) dargestellt wurden.

Studie ALCANTARA

Bei der Studie ALCANTARA handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-II-Studie. Die Studie wurde in 19 Zentren in Europa und den USA im Zeitraum von Januar 2014 bis Januar 2017 durchgeführt.

In die Studie wurden insgesamt 45 Patienten eingeschlossen. Von diesen hatten 84 % bereits dem Anwendungsgebiet entsprechend mindestens zwei Tyrosinkinaseinhibitoren erhalten. 44 % der Patienten waren zuvor bereits mit einer allogenen Stammzelltransplantation therapiert worden. 70 % der Patienten haben vor Studienbeginn mindestens eine Salvage-Therapie erhalten. Die mediane Zeit seit Diagnosestellung bis zum Studienbeginn betrug 20 Monate. Das letzte Rezidiv wurde im Median 1 Monat vor Studienbeginn diagnostiziert. Für die Hälfte der Patienten waren neben dem Vorhandensein eines Philadelphia-Chromosoms weitere zytogenetische Anormalitäten dokumentiert. Die Patienten waren im Median 55 Jahre alt. Männer und Frauen wurden ungefähr zu gleichen Teilen eingeschlossen (53 % vs. 47 %). 80 % der Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf.

Die Studie ALCANTARA begann mit einer dreiwöchigen Screening-Periode, innerhalb welcher zur Verringerung der Krankheitslast und des Risikos für ein Tumorlysesyndrom die Gabe von Dexamethason erlaubt war. In der sich daran anschließenden Induktionsbehandlung erhielten die Patienten 2 Induktionszyklen Blinatumomab. Hatten die Patienten innerhalb dieser zwei Induktionszyklen eine CR, CRh oder CRi erreicht, konnten sie anschließend im Rahmen der Konsolidierungsbehandlung drei weitere Zyklen Blinatumomab erhalten. Nach der letzten Dosis Blinatumomab schloss sich eine Sicherheitsnachbeobachtung von 30 Tagen. In der darauffolgenden 18-monatigen Langzeitnachbeobachtung wurde die Ansprechdauer und das Gesamtüberleben weiterhin alle 3 Monate erhoben.

Die Gabe von Blinatumomab erfolgte konform zur Fachinformation. Die sechs Wochen umfassenden Zyklen begannen mit einer vierwöchigen Blinatumomab-Infusion, an welche sich eine zweiwöchige behandlungsfreie Zeit anschloss. Im ersten Zyklus wurde zunächst mit einer Dosis von 9 µg Blinatumomab verabreicht, welches im weiteren Verlauf auf 28 µg augmentiert wurde. Diese Dosis wurde während der weiteren Zyklen beibehalten. Gemäß Studienprotokoll wurde die Behandlung abgebrochen u.a. bei Nichterreichen einer Remission innerhalb der ersten zwei Zyklen bzw. bei Krankheitsprogression, bei Auftreten eines hämatologischen oder extramedullären Rezidivs nach Erreichen einer Remission oder bei Sicherheitsbedenken. Bei Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse (UE) sollte die Behandlung gemäß Protokoll unterbrochen und erst nach Abklingen der Symptome wieder fortgeführt werden. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis Blinatumomab. 84 % der Patienten hatten mindestens einen Behandlungszyklus und 49 % der Patienten mindestens zwei Behandlungszyklen abgeschlossen.

Zur Vorbeugung des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte eine Prämedikation der Patienten mit Dexamethason. Des Weiteren erhielten die Patienten eine intrathekale ZNS-Prophylaxe gemäß institutionellen oder nationalen Leitlinien vor Behandlungsbeginn und nach jedem Behandlungszyklus.

Sofern die Patienten dafür geeignet waren, konnten sie nach Abschluss des ersten Induktionszyklus jederzeit einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Bei

20 % der Patienten erfolgte dies. Für 73 % der eingeschlossenen Patienten wurden Folgetherapien dokumentiert. Hier ist unklar, wie viele Patienten sich zum Zeitpunkt der Folgetherapie in Remission oder im Zustand nach Rezidiv befanden. Angaben zur Folgetherapien bei Patienten, die nicht auf Blinatumomab angesprochen haben, liegen nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie ALCANTARA stellte die Rate an Patienten, welche innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine CR oder CRh erreicht haben, dar.

Der Nutzenbewertung liegen Daten des finalen Datenschnittes vom 06.01.2017 zugrunde.

Indirekter Vergleich zur Studie 20160462

Bei der Studie 20160462 handelt es sich um eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, basierend auf Datenbanken von drei Studienzentren in Italien und Spanien. Im Falle fehlender Daten wurden ergänzend Patientenakten hinzugezogen. Im Zeitraum August bis Dezember 2017 wurden aus den Datenbanken retrospektiv Patienten identifiziert, welche eine rezidierte oder refraktäre Ph+ B-Vorläufer-ALL aufwiesen und eine qualifizierende Salvage-Therapie erhalten hatten. Der Beobachtungszeitraum umfasste Januar 2000 bis Dezember 2017. Insgesamt wurden 55 Patienten eingeschlossen. Die Patientendaten wurden beginnend mit der Diagnosestellung bis zum Tod oder der letzten Nachbeobachtung erhoben. Qualifizierende Salvage-Therapie war definiert als Salvage-Therapie, die nach Auftreten einer Refraktärität auf ≥ 1 TKI der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) bzw. nach einem Rezidiv nach dieser Behandlung oder nach Auftreten einer Intoleranz gegenüber einem TKI der zweiten Generation und Intoleranz oder Refraktärität gegenüber Imatinib-Mesylat eingesetzt wurde. Als Exposition zum Vergleich gegenüber Blinatumomab wurde jeweils die letzte im Beobachtungszeitraum durchgeführte, qualifizierende Salvage-Therapie definiert.

Insbesondere durch diese Definition ergeben sich relevante Unsicherheiten im Vergleich zur Studie ALCANTARA. Für die im Beobachtungszeitraum der retrospektiven Studie verstorbenen Patienten (76 %) entspricht die letzte Salvage-Therapie als interessierende Exposition der letzten Salvage-Therapie vor dem Tod. Somit ist die Exposition und die Beobachtungsdauer abhängig vom Eintreten des interessierenden Endpunktes selbst. Daraus resultierend ergibt eine künstlich verkürzte Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben im Vergleich zur Studie ALCANTARA. Desweiteren ergeben sich durch die Definition der Exposition Unterschiede in Bezug auf die vorherigen und nachfolgenden Therapien. In der retrospektiven Studie hatte bereits ein höherer Anteil an Patienten eine vorherige Salvage-Therapie erhalten (87 % vs. 69 %), wohingegen nachfolgende Therapien nur in der Studie ALCANTARA verabreicht werden konnten. Es liegen aus der retrospektiven Studie zudem außer der Art der Therapie (Chemotherapie und / oder TKI) keine Informationen zu der letzten Salvage-Therapie vor. Insgesamt liegt somit ein erhebliches Bias in Bezug auf die Beobachtungszeit zwischen den beiden Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Darüber hinaus liegen weitere Unsicherheiten und Limitationen vor. Es fehlen Informationen zu den Zentren, deren Auswahlprozess sowie auch Informationen zur Patientenselektion, sodass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Informationen zur Datenqualität fehlen ebenfalls.

Es fehlen weiterhin relevante Informationen zu (Prognose bestimmende) Patientencharakteristika. Hierbei sind u.a. die Tumormasse zu Beginn der letzten qualifizierenden Salvage-Therapie, Gesundheitszustand, Zytogenetik und mögliche

Mutationen, Komorbiditäten und vorherige extramedulläre Erkrankungen zu nennen. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien stimmen zwar überein, hinsichtlich des Einschlusskriteriums Blastenanteil bestehen aber Unsicherheiten, da diesbezüglich keine Daten vorliegen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien in der Studie ALCANTARA eine insgesamt fittere Patientenpopulation eingeschlossen war.

Dadurch, dass der Beobachtungszeitraum der retrospektiven Kontrollstudie sich auf einen deutlich früheren Zeitraum bezieht als jener in der Studie ALCANTARA, bestehen Unterschiede hinsichtlich der Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen (TKI) vor, wodurch Veränderungen in der Prognose nicht auszuschließen sind.

Da aufgrund der Datenverfügbarkeit nicht angenommen werden kann, dass in der Propensity-Score-basierten Analyse alle relevanten und bekannten Confounder berücksichtigt wurden, kann auch nach Adjustierung nicht von einer Strukturgleichheit ausgegangen werden. Zur Erhöhung der Power des Propensity Score-basierten-Vergleiches hat der pharmazeutische Unternehmer als Prior innerhalb einer Bayes-Augmentation Daten der Studie TOWER herangezogen. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist eine Austauschbarkeit der Studienpopulation. Davon kann jedoch vorliegend nicht ausgegangen werden. Dies wird in Bezug auf den Evidenztransfer diskutiert.

Insgesamt wird der indirekte Vergleich zwischen der Studie ALCANTARA und der Studie 20160462 nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Evidenztransfer der Studie TOWER (00103311)

In der kontrollierten Studie TOWER wurde Blinatumomab im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie in der Population der Patienten mit einer rezidierten oder refraktären Philadelphia Chromosom negativen B-Vorläufer ALL untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer Übertragbarkeit der Daten zu Symptomatik und Lebensqualität auf die Philadelphia Chromosom positiven Patienten aus, legt jedoch keine Belege für die Übertragbarkeit vor.

Das Vorhandensein eines Philadelphia-Chromosoms geht jedoch mit einer schlechteren Prognose einher. Zudem bestehen zwischen den Studien ALCANTARA und TOWER relevante Unterschiede hinsichtlich der Vortherapien (Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien und Anteil der Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation).

Die Übertragbarkeit ist insgesamt nicht hinreichend belegt. Als weitere Limitation ist zudem die geringe Rücklaufquote der Fragebögen (< 70 %) innerhalb der Studie TOWER zu nennen.

Insgesamt wird der Evidenztransfer der Studie TOWER somit nicht berücksichtigt.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie ALCANTARA operationalisiert als Zeit von der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache.

Zum finalen Datenschnitt betrug die mediane Beobachtungszeit 25,1 Monate. Von den 45 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt 37 (82,2 %) verstorben.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich insgesamt anhand der Ergebnisse der Studie ALCANTARA keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität ableiten.

Morbidität

Komplette Remission

Der Endpunkt Komplette Remission stellte in der Studie ALCANTARA den primären Endpunkt dar. Operationalisiert war der Endpunkt als Anteil an Patienten, die eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht haben. Das Ansprechen wurde basierend auf einer zentralen Untersuchung des Knochenmarks und einer lokalen Untersuchung des peripheren Blutbildes zum Behandlungsende jedes Zyklus gemessen. Im Falle extramedullärer Läsionen wurden diese nach den Kriterien von Cheson et al. 2007 ausgewertet und als hämatologischer Rückfall (Krankheitsprogression) gewertet.

In der Studie ALCANTARA hatten 14 (31,1 %) der Patienten eine CR, 16 (35,6 %) der Patienten eine CR oder CRh bzw. 18 (40,0 %) der Patienten eine CR, CRh bzw. CRi nach den ersten beiden Behandlungszyklen erreicht.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. In der vorliegenden Studie wurde CR/CRh entsprechend der Kriterien von Cheson et al. 2007, d. h. überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks, erfasst. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für weitere patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Weiterhin ist unklar, ob dem Erreichen des CRh eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR. Der Endpunkt CR/CRh werden in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkte unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt.

MRD Remission

In der Studie ALCANTARA war die MRD-Remission operationalisiert als eine Reduktion der Leukämiezellen unter 10^{-4} innerhalb von zwei Behandlungszyklen. Eine komplette MRD-Remission war erreicht, wenn keine leukämischen Zellen in der Knochenmarksprobe nachgewiesen worden sind. Zur Bestimmung wurden Real-Time-PCR bzw. Durchflusszytometrie angewendet, wobei unklar ist, in welchen Fällen die jeweilige Methode verwendet wurde.

Nach 2 Behandlungszyklen lag eine MRD-Remission bei 18 (40 %) der Patienten vor. Eine komplette Remission lag ebenfalls bei 18 (40 %) der Patienten vor.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen nicht vor. Hinsichtlich des Überlebens lag eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird in der Bewertung daher als Endpunkte unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Ergebnisse werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei 28 (62,2 %) Patienten ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingetreten. Als häufigste SUE sind zu nennen „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“.

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Ein unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 ist bei 38 Patienten (84,8 %) in der Studie ALCANTARA aufgetreten. Zu den häufigsten UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 zählten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

Abbruch wegen UEs

Bei 3 (6,7 %) der Patienten trat ein UE auf, das zum Studienabbruch führte.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren in der Studie ALCANTARA „Akute Pankreatitis“, „Hämatopoetische Zytopenie“, „Kapillarlecksyndrom“, „Neurologische Ereignisse“, „Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Erniedrigte Immunglobulinwerte“, „Erhöhte Leberwerte“, „Immunogenität“, „Infektionen“, „Infusionsreaktion unter Berücksichtigung der Infusionsdauer“, „Infusionsreaktion ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer“, „Lymphopenie“, „Medikationsfehler“, „Neutropenie“, „Progressive multifokale Leukoenzephalopathie“ und „Tumorlyse-Syndrom“ definiert. Unter Betrachtung jeglichen CTCAE-Grads standen hierbei „Hämatopoetische Zytopenie“ sowie „Neurologische Ereignisse“, „Infektionen“, „Infusionsreaktion unter Berücksichtigung der Infusionsdauer“, „Infusionsreaktion ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer“ und „Neutropenie“ im Vordergrund. Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 sind insbesondere „Hämatopoetische Zytopenie“, „Infektionen“ und „Neutropenie“ zu nennen. Das häufigste SUE von besonderem Interesse waren „Infektionen“.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich insgesamt anhand der Ergebnisse der Studie ALCANTARA keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen ableiten.

Gesamtbewertung / Fazit

Der Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2

Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, werden die Ergebnisse der Studie ALCANTARA zugrunde gelegt.

Es liegen Ergebnisse aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ALCANTARA ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegte Propensity-Score-basierte Vergleich zur retrospektiven Kontrollstudie 20160462 wird nicht herangezogen. Als Limitationen ist hier insbesondere die Definition der Exposition in der Kontrollstudie zu nennen, welche zur Folge hat, dass relevante Unterschiede in der Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben zwischen den beiden Studien bestehen. Als weitere Unsicherheiten sind u.a. fehlende Informationen zu Patientencharakteristika und Studienzentren sowie relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika (z.B. vorherige Therapien) zu nennen. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass innerhalb des indirekten Vergleiches alle relevanten Confounder hinreichend berücksichtigt wurden. Desweiteren wurde ein Evidenztransfer der Daten aus der Studie TOWER zur Lebensqualität und Symptomatik abgelehnt, da die Übertragbarkeit nicht hinreichend vom pharmazeutischen Unternehmer belegt wurde.

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie ALCANTARA handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

Blinatumomab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das vorliegend bewertete AWG lautet: Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie ALCANTARA für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Designs dieser Studie ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Propensity Score-basierte indirekte Vergleich zur retrospektiven Studie 20160462 wird aufgrund von Limitationen nicht herangezogen. Hierbei sind insbesondere die divergierenden Beobachtungszeiten zum Gesamtüberleben zu nennen. Weitere Unsicherheiten bestehen u.a. hinsichtlich fehlender Informationen und Ungleichheiten zwischen den Patientenpopulationen. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Confounder hinreichend berücksichtigt wurden.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte Evidenztransfer aus der Studie TOWER wird aufgrund der nicht belegten Vergleichbarkeit ebenfalls nicht berücksichtigt.

Insgesamt liegen damit nur Daten aus einer einarmigen Studie vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Blinatumomab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen zur Berechnung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, aufgrund der eingeschränkten Datenlage und methodischer Mängel jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies betrifft insbesondere die Bestimmung der Patienten, welche nach Behandlung mit einem TKI eine erneute Behandlung mit einem TKI erhalten (Schritt 5), der Patienten, die nach dem zweiten Rezidiv nach zwei TKI-Behandlungen für Blinatumomab in Frage kommen (Schritt 6) sowie die unberücksichtigten Behandlungsalternativen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal und Patienten/Pflegepersonen sowie eine Patienten-erinnerungskarte zur Verfügung zu stellen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Blinatumomab wird zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL über zwei Induktionszyklen, bestehend aus 28 Behandlungstagen, angewendet. Zwischen einzelnen Zyklen liegt jeweils ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall. Bei einer kompletten Remission nach diesen zwei Zyklen kann im Anschluss daran eine Konsolidierungstherapie für bis zu drei weitere Zyklen durchgeführt werden.

Blinatumomab wird als Dauerinfusion verabreicht. Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg erhalten an Tag 1 bis 7 des ersten Zyklus 9 µg/Tag und an Tag 8 bis 28 des ersten Zyklus

sowie an Tag 1 bis 28 der nachfolgenden Zyklen 28 µg/Tag. Das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen beträgt gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ 77,0 kg.²

Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Der Verbrauch für Erwachsene setzt sich zusammen aus 1 PLK³ pro 72 Stunden bei einer Dosierung von 9 µg/Tag und einem PLK pro Tag bei einer Dosierung von 28 µg/Tag bzw. 4 PLK in einer Zubereitung für 96 Stunden.

Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jeweils diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	2 Zyklen Induktion und bis zu 3 Zyklen Konsolidierung	28	56 - 140

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Zyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Induktion				
	1. Zyklus:				
	Tag 1 - 7: 9 µg/d	9 µg	9 µg	7	3 PLK + 21 PLK à 38,5 µg
	Tag 8 - 28: 28 µg/d	28 µg	28 µg	+ 21	
2. Zyklus:					
Tag 1- 28: 28 µg/d	28 µg	28 µg	28	28 PLK à 38,5 µg	
	Konsolidierung				

² https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D

³ PLK: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Zyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	3. – 5. Zyklus: 28 µg/d	28 µg	28 µg/d	28	28 PLK à 38,5 µg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 PLK	2 637,24 €	1,77 €	147,34 €	2 488,13 €
Abkürzungen: PLK = PLK: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 18. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	1. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juni 2021 29. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken