



# Zusammenfassende Dokumentation

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

**Blinatumomab**

Vom 15. Juli 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss .....	17
6.	Anhang .....	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>30</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung .....	30
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>31</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme: Amgen GmbH.....	37

5.2	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	60
5.3	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH .....	66
5.4	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	76
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	81
5.6	Stellungnahme: DGHO, GMALL.....	86
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>99</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	99

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

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

---

<sup>1</sup> 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 Anomalitäten 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  $\geq 1$  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 Tumorlast 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 rezidivierter 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 $\geq 3$*

Ein unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad  $\geq 3$  ist bei 38 Patienten (84,8 %) in der Studie ALCANTARA aufgetreten. Zu den häufigsten UEs vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zählten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „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  $\geq 3$  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](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.<sup>2</sup>

Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Der Verbrauch für Erwachsene setzt sich zusammen aus 1 PLK<sup>3</sup> 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 Tag 8 – 28: 28 µg/d	9 µg 28 µg	9 µg 28 µg	7 + 21	3 PLK + 21 PLK à 38,5 µg
2. Zyklus:					

<sup>2</sup> [https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_sprache=D](https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D)

<sup>3</sup> 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
	Tag 1- 28: 28 µg/d	28 µg	28 µg	28	28 PLK à 38,5 µg
Konsolidierung					
	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-Tabax: 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 „Hilfsstax“, 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](http://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

## **5. Beschluss**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 13.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 15.08.2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Blinatumomab**

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 25.08.2021 B5

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2020):**

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. Juli 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.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:**

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

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

Erwachsene 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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie 20100216 (ALCANTARA): Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie

Finaler Datenschnitt vom 06.01.2017, Full Analysis Set

### Mortalität

Endpunkt	ALCANTARA N=45 <sup>a</sup>
	<p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]</p> <p><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i></p>

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Mai 2021) sofern nicht anders indiziert.

Gesamtüberleben	9,0 [5,7; 13,5] 37 (82,2)
-----------------	------------------------------

### Morbidität

	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Komplette Remission</b>	
CR nach 2 Behandlungszyklen	14 (31,1)
CR/CRh nach 2 Behandlungszyklen	16 (35,6)
CR/CRh/CRi nach 2 Behandlungszyklen	18 (40,0)
<b>MRD-Remission</b>	
MRD-Remission nach 2 Behandlungszyklen	18 (40,0)
Komplette MRD-Remission	18 (40,0)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<i>Es liegen keine Daten vor.</i>
-----------------------------------

### Nebenwirkungen

Endpunkt	ALCANTARA N=45
	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b>	45 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	28 (62,2)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>	38 (84,4)
<b>UE, das zum Studienabbruch führte</b>	3 (6,7)
<b>UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5%</b>	
<b>SOC</b>	
PT	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	28 (62,2)
Febrile Neutropenie	12 (26,7)
Thrombozytopenie	10 (22,2)
Anämie	7 (15,6)

Leukozytose	3 (6,7)
Neutropenie	3 (6,7)
<b>Herzerkrankungen</b>	3 (6,7)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3 (6,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	11 (24,4)
Pyrexie	5 (11,1)
Schmerzen	4 (8,9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	11 (24,4)
<b>Sepsis</b>	4 (8,9)
<b>Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt</b>	3 (6,7)
<b>Untersuchungen</b>	9 (20,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	5 (11,1)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	6 (13,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (15,6)
Kopfschmerz	3 (6,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (11,1)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	4 (8,9)
<b>SUE mit einer Inzidenz <math>\geq</math> 5%</b>	
<b>SOC</b>	
PT	
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	8 (17,8)
Febrile Neutropenie	4 (8,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (13,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (20,0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)
<b>Sepsis</b>	3 (6,7)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	3 (6,7)

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (15,6)		
Tremor	3 (6,7)		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (6,7)		
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
	<i>Jeglicher CTCAE-Grad n (%)</i>	<i>CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)</i>	<i>SUE n (%)</i>
Akute Pankreatitis <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatopoetische Zytopenie <sup>b</sup>	29 (64,4)	24 (53,3)	4 (8,9)
Kapillarlecksyndrom <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurologische Ereignisse <sup>d</sup>	28 (62,2)	6 (13,3)	6 (13,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>c</sup>	4 (8,9)	0 (0)	1 (2,2)
Erniedrigte Immunglobulinwerte <sup>c</sup>	4 (8,9)	0 (0)	0 (0)
Erhöhte Leberwerte <sup>e</sup>	8 (17,8)	6 (13,3)	1 (2,2)
Immunogenität	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen <sup>f</sup>	22 (48,9)	11 (24,4)	9 (20,0)
Infusionsreaktion <sup>c</sup> unter Berücksichtigung der Infusionsdauer	21 (46,7)	3 (6,7)	1 (2,2)
Infusionsreaktion <sup>c</sup> ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	22 (48,9)	3 (6,7)	1 (2,2)
Lymphopenie <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikationsfehler <sup>g</sup>	2 (4,4)	0 (0)	2 (4,4)
Neutropenie <sup>c</sup>	21 (46,7)	15 (33,3)	4 (8,9)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie <sup>g</sup>	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom <sup>b</sup>	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)
<sup>a</sup> Full Analysis Set <sup>b</sup> SMQ, enge Suche <sup>c</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, enge Suche <sup>d</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, alle Terms <sup>e</sup> SMQ Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome <sup>f</sup> Systemorganklasse <sup>g</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, breite Suche  Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SMQ = Standardised MedDRA Queries			

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

Erwachsene 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

ca. 5 - 10 Patienten

## 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](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.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	
Induktion	129 382,76 €
Konsolidierung	0 € - 209 002,92 €
Gesamt:	129 382,76 € - 338 385,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Zusammenfassende Dokumentation

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Blinatumomab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 9 Zyklus 2 - 5: je 7	Induktion: 16 Konsolidierung: 0 - 21	Induktion: 1 136 € Konsolidierung: 0 € - 1 491 € Gesamt: 1 136 € - 2 627 €

**I. II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 25. August 2021  
BANz AT 25.08.2021 B5  
Seite 1 von 5

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Blinatumomab  
(neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie,  
rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BANz AT 13.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 15. August 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Blinatumomab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2020):

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 zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 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 zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Mai 2021) sofern nicht anders indiziert.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar

## Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

Studie 20100216 (ALCANTARA): Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie

Finaler Datenschnitt vom 6. Januar 2017, Full Analysis Set

## Mortalität

Endpunkt	ALCANTARA N=45 <sup>a</sup>
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	9,0 [5,7; 13,5] 37 (82,2)

## Morbidität

	Patienten mit Ereignis n (%)
Komplette Remission	
CR nach 2 Behandlungszyklen	14 (31,1)
CR/CRh nach 2 Behandlungszyklen	16 (35,6)
CR/CRh/CRi nach 2 Behandlungszyklen	18 (40,0)
MRD-Remission	
MRD-Remission nach 2 Behandlungszyklen	18 (40,0)
Komplette MRD-Remission	18 (40,0)

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

## Nebenwirkungen

Endpunkt	ALCANTARA N=45
	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt	45 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	28 (62,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	38 (84,4)
UE, das zum Studienabbruch führte	3 (6,7)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 %	
SOC	
PT	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (62,2)
Febrile Neutropenie	12 (26,7)
Thrombozytopenie	10 (22,2)
Anämie	7 (15,6)
Leukozytose	3 (6,7)



Endpoint	ALCANTARA N=45		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
Neutropenie	3 (6,7)		
Herzerkrankungen	3 (6,7)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (6,7)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (24,4)		
Pyrexie	5 (11,1)		
Schmerzen	4 (8,9)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (24,4)		
Sepsis	4 (8,9)		
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)		
Untersuchungen	9 (20,0)		
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)		
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (11,1)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (13,3)		
Erkrankungen des Nervensystems	7 (15,6)		
Kopfschmerz	3 (6,7)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (11,1)		
Gefäßerkrankungen	4 (8,9)		
SUE mit einer Inzidenz $\geq$ 5 %			
SOC			
PT			
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	8 (17,8)		
Febrile Neutropenie	4 (8,9)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (13,3)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (20,0)		
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)		
Sepsis	3 (6,7)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (6,7)		
Erkrankungen des Nervensystems	7 (15,6)		
Tremor	3 (6,7)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6,7)		
UE von besonderem Interesse			
	Jeglicher CTCAE-Grad n (%)	CTCAE-Grad $\geq$ 3 n (%)	SUE n (%)
Akute Pankreatitis <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatopoetische Zytopenie <sup>b</sup>	29 (64,4)	24 (53,3)	4 (8,9)
Kapillarlecksyndrom <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurologische Ereignisse <sup>d</sup>	28 (62,2)	6 (13,3)	6 (13,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>c</sup>	4 (8,9)	0 (0)	1 (2,2)
Erniedrigte Immunglobulinwerte <sup>c</sup>	4 (8,9)	0 (0)	0 (0)
Erhöhte Leberwerte <sup>e</sup>	8 (17,8)	6 (13,3)	1 (2,2)
Immunogenität	0 (0)	0 (0)	0 (0)



	Jeglicher CTCAE-Grad n (%)	CTCAE-Grad $\geq$ 3 n (%)	SUE n (%)
Infektionen <sup>f</sup>	22 (48,9)	11 (24,4)	9 (20,0)
Infusionsreaktion <sup>c</sup> unter Berücksichtigung der Infusionsdauer	21 (46,7)	3 (6,7)	1 (2,2)
Infusionsreaktion <sup>c</sup> ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	22 (48,9)	3 (6,7)	1 (2,2)
Lymphopenie <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikationsfehler <sup>g</sup>	2 (4,4)	0 (0)	2 (4,4)
Neutropenie <sup>c</sup>	21 (46,7)	15 (33,3)	4 (8,9)
Progressive multifokale Leukoencephalopathie <sup>g</sup>	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom <sup>b</sup>	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)

<sup>a</sup> Full Analysis Set

<sup>b</sup> SMQ, enge Suche

<sup>c</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, enge Suche

<sup>d</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, alle Terms

<sup>e</sup> SMQ Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome

<sup>f</sup> Systemorganklasse

<sup>g</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, breite Suche

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SMQ = Standardised MedDRA Queries

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

Erwachsene 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

ca. 5 bis 10 Patienten

## 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 Blinatumomab (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](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 Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen.

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

## 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	
Induktion	129 382,76 €
Konsolidierung	0 € – 209 002,92 €
Gesamt:	129 382,76 € – 338 385,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Blinatumomab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 9 Zyklus 2 – 5: je 7	Induktion: 16 Konsolidierung: 0 – 21	Induktion: 1 136 € Konsolidierung: 0 € – 1 491 € Gesamt: 1 136 € – 2 627 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+ 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Januar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Blinatumomab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refrak



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Blinatumomab
- **Handelsname:** Blincyto
- **Therapeutisches Gebiet:** akute lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610)

#### **Modul 1**

(pdf 358,65 kB)

#### **Modul 2**

(pdf 482,65 kB)

#### **Modul 3**

(pdf 1018,24 kB)

#### **Modul 4**

(pdf 3,15 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/642/>

03.05.2021 - Seite 1 von 3

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refrak Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.05.2021 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(pdf 1.25 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(pdf 365,07 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
- Mündliche Anhörung: 07.06.2021  
Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(doc 57,50 kB)

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Blinatumomab - 2021-02-01-D-610*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/642/>

03.05.2021 - Seite 2 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refrak  
Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

*Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]*

Verfahren vom 15.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Blinatumomab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	25.05.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.05.2021
Gilead Sciences GmbH	25.05.2021
Novartis Pharma GmbH	25.05.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021
DGHO, GMALL	26.05.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Amgen GmbH</b>						
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rieth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schill, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schrom, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Rieder, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Leibold, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Finzsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Flach, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Stemmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Templin, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>DGHO, GMALL</b>						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gökbuget, Fr. Dr.	Nein	Ja	Jaj	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab / BLINCYTO®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der Stellungnahme</u></b></p> <p><b>Erkrankung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Philadelphia-Chromosom-positive (Ph+), CD19-positive (CD19+), rezidierte oder refraktäre (r/r) B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL) nach Versagen von <math>\geq 2</math> Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoption ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankung.</li><li>• In Deutschland erkranken ungefähr 10 erwachsene Patienten jährlich an einer Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen von <math>\geq 2</math> TKI und ohne alternative Behandlungsoption.</li></ul> <p><b>Therapeutischer Bedarf:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die r/r Ph+ ALL bei Erwachsenen ist geprägt von einem rapiden Krankheitsverlauf, geringen Heilungsaussichten und nur kurzen Überlebenszeiten. Dabei zählen die Ph+ Patienten gemäß deutscher Leitlinie zu Hochrisikopatienten (DGHO 2020).</li><li>• Resistenzen gegenüber verfügbaren TKI-Therapien schränken die Therapieoptionen für rezidierte Ph+ Patienten stark ein, womit die Überlebensaussichten für diese Patienten besonders gering sind.</li></ul>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bis vor kurzem waren nach Versagen von <math>\geq 2</math> TKI weitere Behandlungsoptionen auf Salvage-Polychemotherapien limitiert. Erst seit wenigen Jahren stehen mit Inotuzumab Ozogamicin und Tisagenlecleucel weitere Therapien mit alternativen Wirkmechanismen zur Verfügung.</li><li>• Die verfügbaren Therapieoptionen sind unter anderem auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils sowie zusätzlich bei Tisagenlecleucel auf Grund der Zulassung für nur sehr junge Erwachsene (<math>\leq 25</math> Jahre) nicht für alle Patienten geeignet.</li></ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ziel der ALL-Therapie ist die Erreichung bzw. Aufrechterhaltung einer kompletten Remission (CR).</li><li>• Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und ist wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation (alloHSZT).</li><li>• Seit der Markteinführung von Blinatumomab (Dezember 2015, (Amgen 2021)) steht den Patienten mit B-Vorläufer ALL eine chemotherapiefreie Behandlungsalternative zur Verfügung</li></ul> <p><b>Blinatumomab:</b></p> <p>Blinatumomab ist ein in der EU zugelassenes bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (BiTE®) und besitzt viele vorteilhafte Eigenschaften einer immunonkologischen Therapie im</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zu einer konventionellen und vorwiegend hämatotoxischen Chemotherapie.</p> <p><b>Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie:</b></p> <p>Aus den Daten der Phase II Studie 20120216 (ALCANTARA), die im Januar 2017 abgeschlossen wurde, zeigte sich ein positives Ergebnis für die mit Blinatumomab behandelten Patienten. Im indirekten Vergleich zur retrospektiven Kohortenstudie (20160462), in der alle Patienten mit Salvage-Chemotherapie behandelt waren, wurden folgende Ergebnisse erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (9 Monate vs. 6 Monate unter Salvage-Therapie im Vergleichsarm), sowie eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 17 %.</li><li>• Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 78 %, unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie eine CR/CRh (komplette Remission / komplette hämatologische Remission) zu erreichen, unabhängig vom Alter der Patienten.</li><li>• Ermöglichung einer alloHSZT bei 44 % der Patienten mit CR/CRh.</li><li>• Erreichung einer kompletten MRD (minimale Resterkrankung)-Remission bei 40 % der Patienten.</li><li>• Eine gute und gegenüber Salvage-Therapie deutlich überlegene Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil.</li><li>• Linderung bzw. Beseitigung der krankheitsspezifischen Symptome und somit gleichzeitige Erhöhung der Lebensqualität.</li></ul>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am Ende der etwa zweijährigen Nachbeobachtung der Studie 20120216 (ALCANTARA) waren acht der 45 Patienten noch am Leben, davon waren fünf Patienten komplett erkrankungsfrei. Insgesamt wird durch Blinatumomab im Vergleich zu Salvage-Therapien bei vergleichsweise guter Verträglichkeit sowohl das mediane Gesamtüberleben der Patienten als auch die Rate der CR/CRh deutlich verbessert und somit die Chance auf Heilung erhöht.</p> <p><b>Position von Amgen (Gesamtschau):</b></p> <p>Zusammenfassend ist unter Berücksichtigung des Schweregrades der Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen von <math>\geq 2</math> TKI und ohne alternative Behandlungsoption, des hohen therapeutischen Bedarfs und des Überlebensvorteils bei vergleichsweise guter Verträglichkeit der <b>Zusatznutzen</b> von Blinatumomab als <b>gering</b> einzustufen.</p> <p>Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung. Gleichzeitig wird die Erkrankung unter Blinatumomab spürbar gelindert, wodurch sich die Lebensqualität für die Patienten deutlich verbessert. Im Vergleich zur bisherigen hochtoxischen Salvage-Therapie erweist sich die Therapie mit Blinatumomab somit nicht nur als effektiver, sondern auch verträglicher.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu folgenden Themen wird im Folgenden Stellung bezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I) Akzeptanz des historischen Vergleichs</li> <li>II) Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation</li> <li>III) Patientenrelevanz der kompletten Remission (CR)</li> <li>IV) Weitere Aspekte</li> </ul>	
S.39	<p><b>I) Akzeptanz des historischen Vergleichs</b>  <b>G-BA:</b>  <i>Der indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da keine validen Aussagen daraus ableitbar sind.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b>            Bei Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt (G-BA 2021). Das Zulassungsverfahren zur vorliegenden Indikationserweiterung basiert auf den Ergebnissen der einarmigen, multizentrischen, offenen Phase II Studie 20120216 (ALCANTARA). Zur Abschätzung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie als</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiestandard für die Ph+ r/r ALL wurden daher die Daten der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) herangezogen und mittels Propensity-Score (PS)-Analyse verglichen.</p> <p>Diese Art der Evidenzdarstellung wurde gewählt, da eine vergleichende Studie in der Indikation angesichts der geringen Inzidenz – in Deutschland entsprechen jährlich ca. zehn Patienten dem Anwendungsgebiet (AWG) – nicht durchführbar war. Des Weiteren konnte kein direkter Vergleich durchgeführt werden, da zum Zeitpunkt der Studie kein Therapiestandard in der Indikation r/r Ph+ ALL existierte und für die Patienten auch nahezu keine Therapieoptionen mehr bestanden. Seitens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird im European Public Assessment Report (EPAR) auf die Problematik der Durchführbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) hingewiesen, da es sich im vorliegenden AWG um ein sehr kleines und schwer zu behandelndes Patientenkollektiv handelt: „<i>The difficulty to conduct randomized comparative trials was acknowledged, as well as the acceptability of historical comparative cohort</i>“ (EMA 2021). Daher wurden für die Zulassung zur Risiko-Nutzen-Bewertung die mittels PS-Analyse ausgewerteten Daten der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 herangezogen.</p> <p>Insbesondere durch das erreichte Gesamtüberleben und die CR/CRh während der Behandlung mit Blinatumomab geht die EMA</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von einer guten Wirksamkeit und somit von einem großen Nutzen für diese schwer zu behandelnden Patientenpopulation aus.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Ein historischer Vergleich kann im Rahmen einer Zusatznutzenbewertung eine adäquate Methode zur Ableitung eines Zusatznutzens darstellen, insbesondere dann, wenn eine vergleichende Studie aufgrund der Seltenheit der spezifischen Krankheitsfälle nicht durchgeführt werden kann.</p> <p>Dies ist bei der sehr seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung der Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer ALL nach Versagen von <math>\geq 2</math> TKI und ohne alternative Behandlungsoption der Fall. Die beiden zulassungsbegründenden Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 stellen somit die bestverfügbare Evidenz dar. Daher sollten auch die Ergebnisse des PS-basierten Vergleichs für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>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.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47	<p><b>G-BA:</b></p> <p><i>Der Baseline-Zeitraum lag in der externen Kontrollstudie bis zu 8 Jahre vor dem Studienbeginn der Studie ALCANTARA im Jahr 2014. Veränderungen in der Prognose der Patientinnen und Patienten über die Zeit aufgrund von Verfügbarkeiten neuer Therapieoptionen können nicht ausgeschlossen werden.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Wie auch die EMA im EPAR anmerkt, hat sich die Therapielandschaft im Beobachtungszeitraum nicht wesentlich verändert. Als primäre Therapieoptionen standen während der externen Kontrollstudie wie auch zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie 20120126 (ALCANTARA) Chemotherapie ggf. in Kombination mit TKI und Stammzelltransplantation zur Verfügung. Neue Therapieoptionen wie Inotuzumab Ozogamicin und Tisagenlecleucel waren während beider Studien noch nicht verfügbar (EMA 2021).</p> <p>So konnte mit Blinatumomab in der Studie 20120216 (ALCANTARA) ein vergleichbares Gesamtüberleben wie mit Inotuzumab Ozogamicin bei r/r Ph+ ALL (Stock 2020a) erreicht werden, und dies, obwohl die Patienten in der Studie 20120216 (ALCANTARA) intensiver als die Patienten in den Inotuzumab-Studien vorbehandelt waren: 42,1 % der Patienten befanden sich bei</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studieneinschluss in der Studie 20120216 (ALCANTARA) in erster Salvage, 33,6 % in zweiter Salvage, und 24,4 % der Patienten hatten zuvor bereits <math>\geq 2</math> Salvage-Therapien erhalten, während in den Inotuzumab-Studien gemäß der Einschlusskriterien maximal eine vorangegangene Salvage-Therapie erlaubt war und sich 54,5 % der Patienten bei Studieneinschluss in erster Salvage befanden, 40,9 % in zweiter Salvage (Stock 2020b).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Therapieoptionen haben sich während der Studiendurchführung der beiden zulassungsbegründenden Studien nicht wesentlich verändert. Es ist somit davon auszugehen, dass die Prognose der Patientinnen und Patienten in der externen Kontrollstudie und in der Studie 20120216 (ALCANTARA) vergleichbar sind.</p>	<p>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.</p>
S. 47	<p><b>G-BA:</b></p> <p><i>Auch wenn die Studie ALCANTARA und die Studie der externen Kontrolle bezüglich wesentlicher Einschlusskriterien (Ph+ B-Vorläufer-ALL, Rezidiv- und Refraktärstatus) vergleichbar sind, fehlen relevante Informationen zu bestimmten (prognostischen) Patientencharakteristika der externen Kontrolle. [...]</i></p> <p><i>Imbalancen zwischen der Interventionsstudie und der externen Kontrolle zeigten sich hinsichtlich des Anteils an Personen mit</i></p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47  S. 49	<p><i>vorheriger HSZT [...] und der Anzahl an vorherigen Salvage-Therapien [...]</i></p> <p><i>Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass bei der PS-basierten Analyse zwar eine Balance der Populationen hinsichtlich der berücksichtigten Faktoren erreicht, aber eine Strukturgleichheit auch nach Adjustierung nicht angenommen werden kann, da nicht für alle relevanten bekannten und unbekanntem Faktoren kontrolliert werden konnte. Durch die mangelnde Berücksichtigung aller relevanten Confounder verbleibt residuales Confounding.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im klinischen Umfeld der sehr seltenen Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen von <math>\geq 2</math> TKI und ohne alternative Behandlungsoption stellt der im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführte historische Vergleich der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 die bestverfügbare Evidenz dar und wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens zur Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse von Daten aus Studien ohne Randomisierung ist es wesentlich, die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen mittels Adjustierungen sicherzustellen (IQWiG 2020a). Diese Adjustierung wurde im Vergleich der beiden Studien mittels einer</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PS-Analyse durchgeführt, wodurch der Einfluss von Confoundern minimiert wird und sich in Folge valide statistische Schlussfolgerungen mit hoher Aussagekraft ziehen lassen (Rosenbaum 1983). Die im vorliegenden AWG klinisch relevanten Confounder wurden vor der Datenanalyse im Studienprotokoll präspezifiziert. Nach Anwendung der PS-Analyse zeigten sich die Baseline-Charakteristika der Patientenpopulationen der beiden Studien ausreichend überlappend und balanciert (EMA 2021), sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Patientenpopulationen bezüglich der präspezifizierten klinisch relevanten Faktoren ausgeglichen sind. Da die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse vergleichbare Effekte zeigten, ist die Robustheit der gewählten Analyse bestätigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Durch die durchgeführten PS-Adjustierungen wurde die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen sichergestellt. Daher sind die vorgelegten Analysen methodisch geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab zu treffen und in der Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48  S. 49  S. 41	<p><b>G-BA:</b></p> <p><i>Allerdings ist fraglich, inwieweit die Ergebnisse der TOWER-Studie, in der Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten mit Ph-negativen r/r B-Vorläufer-ALL untersucht wurde, auf die Population der Studie ALCANTARA übertragbar ist [...]. Im Dossier wurden nur Ergebnisse des indirekten Vergleichs ohne Bayes-Augmentation vorgelegt.</i></p> <p><i>Anhand der Größenordnung des Effektes kann nicht ausgeschlossen werden, dass der geschätzte Effekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben aus der PS-basierten Analyse (Effektschätzung ohne Bayes-Augmentation: HR 0,81 [95%-KI 0,57; 1,14], vgl. zusätzliche Analysen im EPAR [5] S. 54) durch systematische Verzerrung zustande gekommen ist.</i></p> <p><i>Aufgrund der fehlenden Kontrolle lassen die in der Studie ALCANTARA beobachteten Ergebnisse keine validen Aussagen zum Effekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben im vorliegenden AWG zu.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Der gegen das Oberflächenantigen CD19 gerichtete immuntherapeutische Wirkmechanismus von Blinatumomab steht in keinem Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Philadelphia-Chromosoms im Zellkern. Folglich ist auch nicht von einer</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abweichenden Wirksamkeit von Blinatumomab je nach Ph-Chromosom-Status auszugehen. Wie in den vorangegangenen Abschnitten (Akzeptanz des historischen Vergleichs) erläutert, lassen sich anhand der Ergebnisse aus den vorliegenden zulassungsrelevanten Studien valide Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben im vorliegenden AWG ableiten.</p> <p>Die in der PS-Analyse ermittelte Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigte einen Trend zugunsten von Blinatumomab. Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahlen der beiden Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 führte dies zu einem sehr breiten Konfidenzintervall (KI) (Hazard Ratio (HR) = 0,83; 95 %-KI [0,48; 1,41]). Um auszuschließen, dass ein Therapieeffekt womöglich rein aufgrund der fehlenden Power nicht als solcher erkannt wird, wurde die Power mithilfe der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen einer sogenannten Bayes-Augmentation erhöht. Dieses Verfahren kann nur bei austauschbaren Studien angewandt werden, was sowohl nach klinischen als auch nach statistischen Gesichtspunkten zu bewerten ist (FDA 2010) und im vorliegenden AWG gegeben war. Dabei zeigte sich durch die Bayes-Augmentation ein signifikanter Überlebensvorteil von Blinatumomab gegenüber Salvage-Therapie, mit einer HR von 0,77 (95 %-KI [0,61; 0,96]). Diese Vorgehensweise wurde auch von der EMA bestätigt (EMA 2021). Dieses Ergebnis</p>	<p>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. [...]</p> <p>In der kontrollierten Studie TOWER wurde Blinatumomab im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie in der Population der</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untermauert daher den beobachteten Trend, dass durch die Behandlung mit Blinatumomab das Gesamtüberleben im Vergleich zur Salvage-Therapie verlängert wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Sowohl die PS-basierte Analyse ohne als auch mit Bayes-Augmentation stellen adäquate Methoden zur Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie auf das Gesamtüberleben dar und zeigen übereinstimmend, dass durch die Behandlung mit Blinatumomab das Gesamtüberleben im Vergleich zur Salvage-Therapie verlängert wird. Es ist von keiner systematischen Verzerrung des Endpunkts Gesamtüberlebens auszugehen.</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
S. 7	<p><b>II) Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p><b>IQWiG:</b></p> <p><i>Außerdem ist zu beachten, dass laut Fachinformation von Blinatumomab Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine alternativen Behandlungsoptionen haben sollten. Eine entsprechende, explizite Eingrenzung bei der Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nimmt der pU nicht vor. [...]</i></p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><i>Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation aufgrund der eingeschränkten Datenlage sowie methodischer Mängel mit Unsicherheit behaftet.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Auf gesonderte Anfrage an die GMALL (German Multicenter Study Group for Adult ALL)-Studiengruppe konnten zur Verifizierung der literaturbasierten Herleitung der Patientenzahlen Daten aus dem Register abgefragt werden. Das GMALL-Register ist das einzige nationale Register für ALL bei Erwachsenen, an das insgesamt mehr als 140 deutsche Kliniken berichten. Somit ist davon auszugehen, dass der Großteil der in Deutschland registrierten ALL-Fälle darin erfasst wird. Das Register erfasst nicht nur die Anzahl an Neuerkrankten, sondern deren gesamten Erkrankungsverlauf, womit Patientenzahlen auch für fortgeschrittene Stadien der ALL verfügbar sind. In Tabelle 1 sind die Fallzahlen für Patienten mit refraktärem oder zweitem Rezidiv mit Ph+ ALL ausgewiesen, was der Zielpopulation des vorliegenden AWG entspricht.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Patienten mit refraktärem oder zweitem Rezidiv von Ph/BCR-ABL positiver ALL</i></b></p> <table border="1" data-bbox="286 1273 1160 1377"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Patienten</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>	Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	Anzahl Patienten	5	6	3	8	11	
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018									
Anzahl Patienten	5	6	3	8	11									

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="293 528 1167 724"> <tr> <td data-bbox="293 528 562 580">Spanne</td> <td data-bbox="562 528 1167 580">3 - 11 Patienten</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 580 1167 724">                     ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; ALL: Akute lymphatische Leukämie; BCR: Breakpoint Cluster Region; Ph: Philadelphia-Chromosom                      Quelle: (Gökbuget 2021)                 </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 759 1167 1110">Die Ergebnisse der Auswertung der Daten des GMALL-Registers decken sich weitestgehend mit den in Modul 3D, Kapitel 3.2, hergeleiteten Patientenzahlen. Somit bildet die angewandte Methode zur Herleitung der Patientenzahlen die Realität adäquat ab. Eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation auf Patienten ohne Behandlungsoptionen kann nicht vorgenommen werden, da die Entscheidung über die Behandlungsoptionen nach Maßgabe des Arztes erfolgt und somit nicht quantifizierbar ist. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, ist somit gegebenenfalls von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.</p> <p data-bbox="293 1126 1167 1158"><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p data-bbox="293 1174 1167 1350">Die im Nutzendossier ermittelte Patientenzahl von 5 bis 11 GKV-Patienten ist für Deutschland als repräsentativ anzusehen. Durch die angegebene Spanne wird der methodischen Unsicherheit in der Herleitung ausreichend Rechnung getragen bzw. stellt diese eine leichte Überschätzung der Patientenzahlen dar.</p>	Spanne	3 - 11 Patienten	ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; ALL: Akute lymphatische Leukämie; BCR: Breakpoint Cluster Region; Ph: Philadelphia-Chromosom Quelle: (Gökbuget 2021)		<p data-bbox="1198 1007 2083 1358">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.</p>
Spanne	3 - 11 Patienten					
ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; ALL: Akute lymphatische Leukämie; BCR: Breakpoint Cluster Region; Ph: Philadelphia-Chromosom Quelle: (Gökbuget 2021)						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p><b>III) Patientenrelevanz der kompletten Remission (CR)</b></p> <p><b>G-BA</b></p> <p><i>Der Endpunkt komplette Remission wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Ziel der ALL-Therapie ist die Induktion bzw. Aufrechterhaltung einer kompletten Remission. Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und wesentliche Voraussetzung für eine Stammzelltransplantation (DGHO 2020, NCCN 2021). Dabei wird bei einer CR von einer weitgehenden Normalisierung des Blutbildes gesprochen (Kompetenznetz Leukämien 2015).</p> <p>Die Validierung von Surrogatparametern, wie sie im Methodenpapier des IQWiGs beschrieben werden, ist gerade bei seltenen Erkrankungen bzw. Orphan Drugs kaum möglich (IQWiG 2020b). Ziel von Surrogatparametern / -endpunkten ist die frühe Erfassung des patientenrelevanten Zusatznutzens bzw. Nutzens. Die ALL ist eine sehr seltene Erkrankung, mit einer Inzidenz von 1,1/100.000 pro Jahr bei Erwachsenen. Nur ca. 25 % aller ALL-Patienten weisen ein Philadelphia-Chromosoms auf (NCCN 2021).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der limitierten Patientenpopulation ist eine Validierung nicht abbildbar.</p> <p>Wie wesentlich eine komplette Remission für das Gesamtüberleben von ALL-Patienten ist, wird auch in der Studie 20120216 (ALCANTARA) deutlich: Das mediane Gesamtüberleben der 16 Patienten mit CR/CRh betrug 23 Monate, während es bei Patienten ohne CR bei 5,7 Monaten lag (Martinelli 2021).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Endpunkt Komplettremission CR/CRh sollte als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung des Zusatznutzens aufgenommen werden.</p>	<p>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.</p>
S. 40	<p><b>IV) Weitere Aspekte</b></p> <p><b>G-BA:</b></p> <p><i>Bezogen auf den Rezidiv- und Refraktär-Status wurden in der TOWER-Studie Patientinnen und Patienten mit einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium als in der Studie ALCANTARA untersucht. So war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 2</math> Rezidiven in der TOWER-Studie geringer als in der Studie ALCANTARA (12 % vs. 38 %). Dieser Aspekt spiegelt sich auch in einem geringeren Ausmaß der Vorbehandlungen wider. Während</i></p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>44 % der Personen in der TOWER-Studie noch keine Salvage-Therapie erhalten hatten, war das nur bei 31 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALCANTARA der Fall. Auf der anderen Seite haben 42 % Personen in der Studie ALCANTARA <math>\geq</math> 2 Salvage-Therapien erhalten, aber nur 23 % in der TOWER-Studie.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Gegensatz zur Darstellung in der Nutzenbewertung des G-BA (siehe oben) waren die Patientinnen und Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) in einem ähnlich – ebenfalls sehr weit – fortgeschrittenen Krankheitsstadium wie die in der Studie 20120216 (ALCANTARA). So war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit <math>\geq</math> 2 Rezidiven (die somit zuvor bereits <math>\geq</math> 1 Salvage-Therapie erhalten hatten) in der Studie 00103311 (TOWER) sogar höher als in 20120216 (ALCANTARA) (55,9 % vs. 38 %; 12 % der Patienten in 00103311 (TOWER) hatten als sogenanntes Schlüsseleinschlusskriterium <math>\geq</math> 2 Rezidive gehabt, wobei jedoch auch Patienten mit anderen Einschlusskriterien mehr als zwei Rezidive aufwiesen (vgl. Modul 4D, Tabelle 4-8)). In der Studie 00103311 (TOWER) hatten 44 % der Patienten noch keine Salvage-Therapie erhalten, da sie refraktär auf die Ersttherapie waren. Gerade refraktäre Patienten stellen eine besonders schwierig zu behandelnde Patientenpopulation dar.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit wurden sowohl in die Studie 20120216 (ALCANTARA) als auch in die Studie 00103311 (TOWER) ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine extrem schlechte Prognose hatten und zumeist sehr intensiv vorbehandelt waren.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In der Studie 00103311 (TOWER) wurden Patienten mit einem vergleichbar fortgeschrittenen Krankheitsstadium wie in der Studie 20120216 (ALCANTARA) untersucht, so dass ein Evidenztransfer der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) auf das vorliegende AWG möglich ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>	<p>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).</p> <p>Die Übertragbarkeit ist insgesamt nicht hinreichend belegt. Als weitere Limitation ist zudem die geringe Rücklaufquote der Fragebögen (&lt; 70 %) innerhalb der Studie TOWER zu nennen.</p> <p>Insgesamt wird der Evidenztransfer der Studie TOWER somit nicht berücksichtigt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Amgen 2021. Fachinformation - BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 25.05.2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 11.05.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. Assessment report - BLINCYTO, International non-proprietary name: blinatumomab, Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0030. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am: 11.05.2021.
4. Food and Drug Administration (FDA) 2010. Guidance for Industry and FDA Staff, Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71512/download>, abgerufen am: 11.05.2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO\\_2020-10-15\\_iK-2021-04-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf), abgerufen am: 11.05.2021.
6. Gökbüget N. 2021. Rezidive und Therapieversagen bei Ph/BCR-ABL-positiver ALL, Alter  $\geq$  18 Jahre, Jahre 2014 – 2018, Datenstand GMALL Register 1/2021. Data on File.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020a. IQWiG-Berichte – Nr. 863: Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, Rapid Report. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnahedaten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report-v1-1.pdf?rev=184598](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahedaten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report-v1-1.pdf?rev=184598), abgerufen am: 11.05.2021.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020b. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>, abgerufen am: 11.05.2021.
9. Kompetenznetz Leukämien 2015. Responsekriterien ALL. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/therapie/responsekriterien/all>, abgerufen am: 11.05.2021.
10. Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P. et al. 2021. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. European Journal of Cancer 146: 107-114.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2021 - April 6,

2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410>, abgerufen am: 11.05.2021.

12. Rosenbaum, P. R. and Rubin, D. B. 1983. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70(1): 41-55.
13. Stock, W., Martinelli, G., Stelljes, M. et al. 2020a. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 127(6): 905-913.
14. Stock, W., Martinelli, G., Stelljes, M. et al. 2020b. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia - Supporting Information. *Cancer* 127(6).

## 5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab/Blincyto Vorgangsnummer: 2021-02-01-D-610
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Dasatinib (Sprycel®) vertreibt BMS eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der ALL von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Blinatumomab Stellung zu nehmen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p><b>Anmerkung: Endpunkt komplette Remission (CR)</b></p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung die komplette Remission (CR) nicht ein, obwohl dieser vom pU als primärer Endpunkt der Studie ALCANTARA angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei der CR in der Indikation der ALL um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine CR, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Rezidivpatient:innen im Anwendungsgebiet das</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

<p>Hauptziel der Therapie<sup>5</sup> und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR ist zudem die Voraussetzung für eine krankheitsfreie Zeit, in der sich der Patient oder die Patientin keiner Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen muss. Unabhängig vom Alter der Patient:innen ist die komplette Remission außerdem eine Voraussetzung für ein Langzeitüberleben, sowie für eine alloHSZT.<sup>5</sup></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die komplette Remission sollte als Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen und als patientenrelevant erachtet werden.</p>	<p>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.</p>
--	---

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p><b>Anmerkung: Endpunkt MRD</b></p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung die messbare Resterkrankung (MRD) nicht ein, obwohl diese vom pU als primärer Endpunkt der Studie ALCANTARA angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei der MRD in der Indikation der ALL um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>In der Therapie der ALL ist der MRD-Status zur Überprüfung des Krankheitsverlaufs und zur Nachsorge ein wichtiger Faktor. Es kann durch ihn sehr präzise die verbleibende Anzahl an Leukämiezellen (eine unter 10.000 gesunden Knochenmarkszellen wird erkannt)</p>	<p>In der Studie ALCANTARA war die MRD-Remission operationalisiert als eine Reduktion der Leukämiezellen unter <math>10^{-4}</math> 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.</p> <p>Nach 2 Behandlungszyklen lag eine MRD-Remission bei 18 (40 %) der Patienten vor. Eine komplette Remission lag ebenfalls bei 18 (40 %) der Patienten vor.</p>

---

5 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020; Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie - C91.00: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@guideline/html/index.html>, abgerufen am 18.05.2021

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmt werden und ist damit ein sehr sensitives Ansprechkriterium und ein signifikanter Prognosefaktor bei der Therapie der ALL. Der MRD-Status gehört zu den Standard-Responsekriterien und wird laut Leitlinie zur Definition des Therapieansprechens eingesetzt. 5</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die messbare Resterkrankung (MRD) sollte als Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen und als patientenrelevant erachtet werden.</p>	<p>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.</p>

### 5.3 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab/BLINCYTO® (Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Cluster of Differentiation 19 (CD19)- positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen $\geq 2$ Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoption)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 19-20	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der Bewertung des G-BA wird der Endpunkt Ansprechen (Komplette Remission [CR]) in seiner vorliegenden Operationalisierung in der Studie ALCANTARA (20120216) als nicht unmittelbar patientenrelevant für die Nutzenbewertung von Blinatumomab eingestuft und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Die Erfassung des Ansprechens ermöglicht eine schnelle und direkte Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention in klinischen Studien (1). Entsprechend war der primäre Endpunkt der Studie ALCANTARA das Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer CR mit partieller hämatologischer Erholung im Blutbild (CRh) am Ende eines jeden Behandlungszyklus mit Blinatumomab. Insgesamt umfasste die Induktionsbehandlung zwei Zyklen, bestehend aus einer vierwöchigen kontinuierlichen intravenösen Blinatumomab-Infusion mit konstanter Flussrate und einem nachfolgenden zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bewertung des Ansprechens im Knochenmark erfolgte durch ein zentrales Labor und die Blutuntersuchungen erfolgten durch lokale Labore der Studienzentren.</p> <p>Die Kriterien für die CR waren wie folgt:</p> <p>CR:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li><li>• kein Nachweis einer Erkrankung</li><li>• vollständige Erholung des peripheren Blutbildes:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Thrombozyten &gt; 100.000 pro µl und</li><li>○ absolute Neutrophilenzahl (ANC) &gt; 1.000 pro µl</li></ul></li></ul> <p>CRh:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li><li>• kein Nachweis einer Erkrankung</li><li>• partielle Erholung des peripheren Blutbildes:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Thrombozyten &gt; 50.000 pro µl und</li><li>○ ANC &gt; 500 pro µl</li></ul></li></ul> <p>Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Darstellung der CR mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes:</p> <p>CRi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li></ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &lt; 100.000 pro µl oder</li> <li>○ ANC &lt; 1.000 pro µl</li> </ul> </li> </ul> <p>Das Erreichen bzw. Aufrechterhalten einer CR ist ein für den Patienten wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der ALL. Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und ein wichtiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Eine CR ist überdies eine wesentliche Voraussetzung für eine allogene Stammzelltransplantation und generell ein bedeutender Faktor bei der Entscheidung über Therapieoptionen (2, 3).</p> <p>Des Weiteren ist ein Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Ein Ausbleiben des Ansprechens ist für Patienten mit einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Auch Patienten, deren Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen, die ihre Lebensqualität maßgeblich verschlechtern. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diagnose, sowohl bei de novo Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen (4, 5). Eine CR ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Die Lebensqualität wird von Patienten ohne Progress insgesamt als besser beurteilt, wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren (5, 6).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Endpunkt CR sollte vom G-BA trotz der primär auf morphologisch-bildgebenden Verfahren bzw. Laborparametern basierten Operationalisierung aufgrund seiner Bedeutung hinsichtlich weiterer Therapieentscheidungen und dem psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten als patientenrelevant anerkannt werden.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Z. 17- 23	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der Endpunkt „minimal residual disease“ (MRD)-Remission wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt.</p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Der negative MRD-Status, auch als molekulare CR bezeichnet, ist ein wichtiger Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidationstherapien, welcher bereits in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der rezidivierenden oder refraktären ALL mit berücksichtigt wird (2).</p> <p>Die Terminologie „molekulare CR“ wurde in einer internationalen Konsensuspublikation formuliert (7) und ist auch Bestandteil der aktuellen GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)-Empfehlungen.</p> <p>Prognostisch ist die MRD zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein entscheidender Faktor. Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von Patienten mit sehr günstiger Prognose, während Patienten mit persistierender MRD oder molekularem Rezidiv nach Konsolidation eine hohe Rezidivrate haben (8). Da die Persistenz der MRD auf eine Resistenz gegenüber der konventionellen Chemotherapie hindeutet, ist es im Fall eines molekularen Therapieversagens oder molekularen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezidivs notwendig, eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien zu erwägen (2).</p> <p>Auch die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation wird in der Regel ausschließlich MRD-basiert gestellt, wobei zusätzlich noch der individuelle Gesundheitszustand eine Rolle spielt (2).</p> <p>Zusammenfassend ist die Erfassung des Endpunktes MRD-Remission bei der Behandlung der rezidivierenden oder refraktären ALL in der klinischen Praxis hinsichtlich der Therapieentscheidungen von großer Relevanz. Eine frühzeitige Bestimmung des MRD-Status nimmt unmittelbaren Einfluss auf weitere Therapieoptionen und auf das Gesamtüberleben, wie es auch schon im Nutzbewertungsverfahren D-429 zu Blinatumomab festgestellt wurde (9, 10).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Endpunkt MRD-Remission sollte für die Nutzenbewertung in der Indikation ALL vom G-BA als patientenrelevant anerkannt werden.</p>	<p>In der Studie ALCANTARA war die MRD-Remission operationalisiert als eine Reduktion der Leukämiezellen unter 10<sup>-4</sup> innerhalb von zwei Behandlungszyklen. Eine komplette MRD-Remission war erreicht, wenn keine leukämischen Zellen in der Knochenmarkspalte nachgewiesen worden sind. Zur Bestimmung wurden Real-Time-PCR bzw. Durchflusszytometrie angewendet, wobei unklar ist, in welchen Fällen die jeweilige Methode verwendet wurde.</p> <p>Nach 2 Behandlungszyklen lag eine MRD-Remission bei 18 (40 %) der Patienten vor. Eine komplette Remission lag ebenfalls bei 18 (40 %) der Patienten vor.</p> <p>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.</p>
<p>Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CD19: Cluster of Differentiation 19; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung im Blutbild; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; IQWiG: Institut für Qualität</p>		

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MRD: minimal residual disease; r/r: rezidivierender oder refraktärer; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; TKI: Tyrosin-Kinase Inhibitor;		

## Literaturverzeichnis

- 1. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 20.05.2021]
- 2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Akute Lymphatische Leukämie (ALL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_pdf-latest?filename=akute-lymphatische-leukaemie-all.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_pdf-latest?filename=akute-lymphatische-leukaemie-all.pdf). [Zugriff am: 20.05.2021]
- 3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
- 4. National Cancer Institute (NCI). Feelings and Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 20.05.2021]
- 5. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 20.05.2021]
- 6. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. European Journal of Cancer Care. 2001;10(1):36-47.
- 7. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. Leukemia. 2010;24(3):521-35.
- 8. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120(9):1868-76.
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Blinatumomab – Stenografisches Wortprotokoll – vom 24.06.2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-443/2019-06-24\\_Wortprotokoll\\_Blinatumomab\\_D-397\\_D-429.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-443/2019-06-24_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-397_D-429.pdf). [Zugriff am: 20.05.2021]
- 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten) vom 15. August 2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-429\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.05.2021]

#### 5.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	19.05.2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab/Blincyto®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blinatumomab ist unter anderem für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Cluster of Differentiation 19 (CD 19)- positiver B-Vor-läufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen <math>\geq 2</math> Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoption zugelassen. Am 03.05.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung von Blinatumomab veröffentlicht.</p> <p>Im oben genannten Anwendungsgebiet von Blinatumomab ist für Patienten bis einschließlich 25 Jahren das Arzneimittel Tisagenlecleucel der Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) zugelassen, weshalb Novartis hiermit zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Blinatumomab Stellung nimmt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Bewertung, S. 19	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA erachtet den Endpunkt der MRD-Remission nicht als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hochsignifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert [1, 2]. Die klinische Relevanz eines MRD-negativ-Status zu jedem Zeitpunkt während und nach einer Behandlung als Therapieziel konnte damit untermauert werden. Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher. Wie die Studie AIEOP-BFM ALL 2000 eindrucksvoll zeigte, lag bei pädiatrischen Patienten mit einer MRD-negativen B-ALL zum Ende der Induktionstherapie die kumulative Inzidenz von Rezidiven nach fünf Jahren bei lediglich 6 % [2]. Im Vergleich dazu lag sie bei Patienten mit einem MRD-positiven Befund nach der Induktion zwischen 21 und 35 % [2]. In einer weiteren Studie lag die Zehnjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für pädiatrische Patienten mit MRD-negativem Status bei 77 %. Lag eine minimale Resterkrankung vor, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 32 % [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>In der Studie ALCANTARA war die MRD-Remission operationalisiert als eine Reduktion der Leukämiezellen unter <math>10^{-4}</math> 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.</p> <p>Nach 2 Behandlungszyklen lag eine MRD-Remission bei 18 (40 %) der Patienten vor. Eine komplette Remission lag ebenfalls bei 18 (40 %) der Patienten vor.</p> <p>Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der Bedeutsamkeit des MRD-Status für die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs sollte der Endpunkt MRD-Remission nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	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.
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170580.
2. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):244-9.

## 5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab (Blincyto®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Blinicyto®) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Blinatumomab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierender 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.</p> <p>Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer einarmigen Phase-II-Studie, deren Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt werden. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um den Endpunkt Komplette Remission und Komplette MRD-Remission. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>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.</p> <p>Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierter 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.</p> <p>Es liegen Ergebnisse aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ALCANTARA ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.6 Stellungnahme: DGHO, GMALL

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab
Stellungnahme von	<i>DGHO, GMALL</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses bispezifischen Antikörper bei erwachsenen Patient*innen mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19+ B-Vorläufer ALL (Ph+ ALL). Es ist jetzt auch zugelassen für die Behandlung von Patient*innen mit rezidivierter oder refraktärer Ph+ ALL. Das Verfahren zu Blinatumomab wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines geringen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für diese Nutzenbewertung liegen die Daten der Phase-II-Studie ALCANTARA mit 45 Patient*innen vor. Unklar ist, ob alle Patient*innen der Zulassungsstudie die Bedingungen der EMA-Zulassung (Vorbehandlung mit mindestens 2 TKI) erfüllen.</li><li>• Blinatumomab führte bei Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer Ph+ ALL nach Vorbehandlung mit TKI zu einer Rate kompletter Remissionen bzw. kompletter hämatologischer Remissionen von 35,6%, von MRD-Negativität bei 40%, einem medianen rezidivfreien Überleben von 6,8 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 9 Monaten.</li><li>• An die Blinatumomab-Therapie schlossen sich weitere Behandlung an, u. a. allogene Stammzelltransplantationen. 8 der 45 Patient*innen sind langfristig rezidivfrei,</li><li>• Das Muster der Nebenwirkungen entspricht dem Einsatz von Blinatumomab im Rezidiv bzw. bei Refraktärität. Im Vordergrund der schweren Nebenwirkungen stehen Fieber und neurologische Symptome.</li></ul>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blinatumomab ist eine wertvolle Ergänzung in der Therapie von Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer Ph+ ALL. Es bietet die Chance stabiler Remissionen als Voraussetzung für die Einleitung von Therapien mit kurativem Potenzial wie der allogenen Stammzelltransplantation oder der Gabe von CAR-T-Zellen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1]. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.00). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patient*innen steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1.0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.</p> <p>Mehr als 60% der erwachsenen ALL-Patient*innen zeigen zytogenetische Aberrationen, die häufig ebenfalls charakteristisch für bestimmte phänotypische und klinische Ausprägungen sind und z.T. eine prognostische Bedeutung haben. Wichtigstes Beispiel für die pathogenetische und prognostische Bedeutung einer einzelnen Aberration ist die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom), die mit der Bildung des <i>BCR-ABL1</i> Fusionsgens verbunden ist. Das Philadelphia-(Ph-)Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript <i>BCR-ABL</i> ist mit einer Inzidenz von 30–50% innerhalb der B-Vorläufer-ALL die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Durch den Einsatz von Tyrosinkinase-(TK-)Inhibitoren, insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose dieser Subgruppe deutlich verbessert [2].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei jüngeren Patient*innen mit Ph+ ALL wird Imatinib in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden Remissionsraten von über 90% erreicht; die molekulare Remissionsrate liegt bei über 50%. Dadurch konnte auch der Anteil der Patient*innen, die einer allogenen Stammzelltransplantation</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugeführt werden, deutlich erhöht werden. In einer randomisierten Studie der französischen Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass eine dosisreduzierte Induktionstherapie mit Dexamethason, Vincristin und Imatinib im Vergleich zu einer intensiven Induktion mit Hyper-CVAD und Imatinib tendenziell bessere Ergebnisse bringt [3]. In der GMALL-Studiengruppe wird in der Therapieempfehlung momentan die Gabe von Imatinib mit einer reduzierten Induktionstherapie empfohlen. Hierbei entfällt sowohl Daunorubicin in der Induktionsphase I als auch die komplette Induktionsphase II. Stattdessen erfolgen wöchentliche Gaben von Vincristin und Dexamethason sowie eine Therapie mit Asparaginase und einem CD20-Antikörper (bei CD20-Positivität). Die Ganzhirnbestrahlung entfällt ebenfalls und die Patient*innen erhalten ausschließlich intrathekale Prophylaxe.</p> <p>Wegen der Entwicklung von Resistenzen und Rezidiven unter Chemotherapie in Kombination mit TKI scheint die Stammzelltransplantation weiterhin die einzige Möglichkeit zur Erzielung von Langzeitremission bei Ph+ ALL zu sein. Eine weitere Verbesserung scheint durch die Gabe von Imatinib nach Transplantation möglich. Eine randomisierte Studie der GMALL-Studiengruppe hat vergleichbare Ergebnisse einer prophylaktischen versus einer präemptiven Gabe von Imatinib erbracht [4]. Wenn eine regelmäßige MRD-Kontrolle aus dem Knochenmark unter standardisierten Bedingungen und mit ausreichender Sensitivität gewährleistet ist, sollte die präemptive Gabe bei positivem MRD-Nachweis nach SZT ausreichen.</p> <p>Bei älteren Patient*innen mit Ph+ ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapie in Studien geprüft. Diese Therapie, die häufig ambulant durchgeführt werden kann, erzielt bei 90% der Patient*innen eine CR und ist damit einer intensiven Induktionschemotherapie in Kombination mit Imatinib überlegen, wie auch eine randomisierte Studie der GMALL gezeigt hat [5]. Aktuell wird in der GMALL-Therapieempfehlung weiterhin in der Induktion die Gabe von Imatinib in Kombination mit Vincristin/Dexamethason und intrathekaler Prophylaxe empfohlen. Dieses Schema orientiert sich an der europäischen Studie mit Dasatinib [6]. Da ein klarer Vorteil der Gaben von Dasatinib</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber Imatinib nicht gezeigt ist, soll weiter Imatinib als in der Regel gut verträglicher Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für die erste Therapielinie beibehalten werden.</p> <p>Entscheidend für die Therapiesteuerung ist die quantitative Messung der MRD sowie bei MRD-Nachweis die Messung von resistenzinduzierenden Mutationen mit möglichst hoher Sensitivität. Innerhalb von Studien soll untersucht werden, ob bei MRD-Persistenz die Umstellung des TKI verbesserte Ergebnisse bringen kann. Es ist zu empfehlen bei Ph/<i>BCR-ABL</i>-positiver ALL die Messung der MRD sowohl <i>BCR-ABL</i>-basiert als auch mit Immunglobulin-PCR durchzuführen. Bei älteren Patient*innen, die keine Kandidaten für eine Stammzelltransplantation sind, soll ein TKI-Wechsel auch außerhalb von Studien erwogen werden. Details zur Umstellung sowie Empfehlungen zum Absetzen der TKI sind in GMALL-Empfehlungen beschrieben.</p> <p>Ponatinib führt bei Ph+ ALL-Patient*innen, die nicht auf Dasatinib oder Imatinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, oder bei denen eine Mutation T315I vorliegt, zu hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remissionen. Nach Versagen anderer TKI eröffnet Ponatinib bei Patient*innen mit Ph+ ALL die Möglichkeit einer molekularen Remission als Voraussetzung einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation. Alternativ oder sukzessiv stehen auch die Immuntherapien mit Inotuzumab und Blinatumomab zur Verfügung.</p> <p>Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, ein sogenannter „bispecific T-Cell Engager (BITE). Blinatumomab war das erste, in dieser Gruppe zugelassene BITE-Konstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei &gt;95% der Patient*innen mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist, gleichzeitig an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zell- und Leukämiezell-Antigen führt zur immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Blinatumomab wurde bei der ALL in verschiedenen Behandlungssituationen getestet [7, 8, 9].</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patient*innen mit CD19 positiver, rezidivierender/refraktärer, Ph+ B-Vorläufer ALL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>Table 1: Blinatumomab bei Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer Ph+ ALL</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CR<sup>2</sup></th> <th>RFÜ<sup>3</sup></th> <th>ÜL<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Martinelli, 2020 [10, 11], Dossier</td> <td>Ph+, CD19+ B-Vorläufer ALL, rezidiviert/refraktär</td> <td>-</td> <td>Blinatumomab</td> <td>45</td> <td>35,6</td> <td>6,8</td> <td>9,0</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> CR – komplette / komplette hämatologische Remission, Rate in %; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde die Zulassung von Blinatumomab im Dezember 2020 durch die EMA erweitert.</p>								Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	RFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	Martinelli, 2020 [10, 11], Dossier	Ph+, CD19+ B-Vorläufer ALL, rezidiviert/refraktär	-	Blinatumomab	45	35,6	6,8	9,0
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	RFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>																
Martinelli, 2020 [10, 11], Dossier	Ph+, CD19+ B-Vorläufer ALL, rezidiviert/refraktär	-	Blinatumomab	45	35,6	6,8	9,0																

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Hierzu gehören Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL, wenn sie nicht in einer früheren Therapiephase bereits eingesetzt wurden.</p> <p>Die verschiedenen Faktoren, die eine Entscheidungsfindung beeinflussen, wie Vorbehandlung, Befallsmuster und Leukämieast, Vorerkrankungen, biologische Faktoren wie Resistenzmutationen sowie die Ziele der Therapie z.B. Durchführbarkeit einer Stammzelltransplantation führen zu einem Kriterienkatalog, der herangezogen werden kann, machen aber einen formalen Therapievergleich z.B. im Rahmen einer Randomisation unmöglich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der multizentrischen Phase-II-Studie ALCANTARA, die von 1/2014 – 1/2017 durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].</p> <p>Die Zulassung der EMA sieht eine Vortherapie mit mindestens 2 TKI vor. Die Vorbehandlung der in ALCANTARA aufgenommenen Patient*innen sieht folgendermaßen aus:</p> <table border="0" data-bbox="286 863 1070 1054"> <tr> <td>Anzahl vorheriger TKI, n (%)</td> <td>1</td> <td>7 (15,6%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>21 (46,7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>13 (28,9%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4</td> <td>4 (8,9%)</td> </tr> </table> <p>Der pharmazeutische Hersteller vergleicht die Daten von ALCANTARA mit den Daten der Kohortenstudie (20160462) als historischer Vergleichsarm und nutzt als Methode ein Propensity Score Matching.</p> <p>Datenschnitt für ALCANTARA war der 11. Januar 2018.</p>	Anzahl vorheriger TKI, n (%)	1	7 (15,6%)		2	21 (46,7%)		3	13 (28,9%)		4	4 (8,9%)	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Anzahl vorheriger TKI, n (%)	1	7 (15,6%)												
	2	21 (46,7%)												
	3	13 (28,9%)												
	4	4 (8,9%)												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Erkrankungssituation. Die mediane Überlebenszeit in der ALCANTARA-Studie betrug 9 Monate.</p> <p>Bei 7 Patient*innen wurde eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt.</p> <p>In der Langzeitanalyse leben 8 Patient*innen und sind rezidivfrei.</p> <p>Im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte berechnet der pU eine Hazard Ratio von 0,83.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter bzw. kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 35,6% (16 von 45 Patient*innen). 18 von 45 (40,0%) erreichten den Status einer kompletten MRD-Remission.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p><b>4. 3. 2. 2.            Rezidivfreies Überleben</b></p> <p>Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 6,8 Monaten. Die Rate kompletter MRD-Remission lag unter Blinatumomab nach dem 1. Zyklus bei 77,9% und stieg nach den weiteren Zyklen nur geringfügig auf 79,6% an.</p>	Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierter 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.
	<p><b>4. 3. 2. 3.            Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zu Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in ALCANTARA nicht erhoben.</p>	Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag bei 84%. Schwere Nebenwirkungen aller CTCAE-Grade, die bei <math>\geq 15\%</math> der Patient*innen unter Blinatumomab auftraten, waren Fieber (58%), neurologische Komplikationen (47%) febrile Neutropenie (40%), Kopfschmerzen (31%), Anämie (29%), Thrombozytopenie (22%) und Schmerzen (16%). 3 Patient*innen hatten ein Zytokin-Release-Syndrom.</p>	<p>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.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Ph+ ALL ist eine seltene Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Die höchste Heilungschance bietet die allogene Stammzelltransplantation. Bei rezidivierender/refraktärer Ph+ ALL gibt es keine Standardtherapie. Wirksam sind TKI, allerdings z. T. mit starken Nebenwirkungen belastet.</p> <p>Wegen der zunehmenden Inzidenz der Ph+ ALL in höherem Alter besteht jedoch für eine beträchtliche Zahl von Patienten keine Transplantationsoption. Hier ist auch die weiterhin noch sehr relevante transplantationsassoziierte Mortalität zu berücksichtigen. Zusätzlich gibt es Patienten mit schlechtem molekularem Ansprechen nach Initialtherapie und mit frühen Rezidiven nach SZT. Die Ansprechraten eines Wechsels des TKI sind mäßig und häufig nicht von Dauer. Dies gilt auch für Patienten ohne Nachweis einer Resistenz-induzierenden Mutation. Dazu kommt, dass Komorbiditäten die Auswahl z.B. eines Drittgenerations-TKI einschränken und dass eine stufenweise Dosisreduzierung empfohlen wird.</p>	<p>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.</p> <p>Es liegen Ergebnisse aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ALCANTARA ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher ist die Identifikation von Therapiealternativen für die komplexe Behandlung einer relativ kleinen Patientengruppe wichtig. Hier kann der Therapie mit Blinatumomab als CD19-gerichtete Zell-aktivierende Therapie eine wichtige Bedeutung zukommen, zumal die Therapie mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen nur bis zu einer Altersgrenze von 25 Jahren zugelassen ist und Patienten mit Ph+ ALL vorwiegend in höheren Altersgruppen zu finden sind. Dabei sollte Blinatumomab möglichst früh bei niedriger Leukämieast eingesetzt werden und kann zur Wirkungsverstärkung gut mit einem TKI kombiniert werden.</p> <p>Entscheidendes Ziel ist das Erreichen einer Remission als Voraussetzung für eine erfolgreiche, allogene Stammzelltransplantation. Erfreulicherweise wurde dieses Ziel auch in der Phase-II-Studie ALCANTARA erreicht und hat langfristig zum rezidivfreien Überleben von 8 der 45 Patient*innen geführt.</p> <p>Das ist kein spektakuläres Ergebnis, aber ein weiterer kleiner Schritt zur Verbesserung der Prognose in dieser schwierigen Indikation. Bei älteren Patienten ohne Transplantationsoption oder Patienten mit Rezidiv nach SZT kann das Ziel auch sein, die Remissionsdauer durch eine Kombinationstherapie von Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zu verlängern.</p>	<p>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.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland. Berlin 2020. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
2. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@view/html/index.html>
3. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al.: Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 125:3711-3719, 2015. [DOI:10.1182/blood-2015-02-627935](https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627935)
4. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W et al.: Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 27:1254-1262, 2013. [DOI:10.1038/leu.2012.352](https://doi.org/10.1038/leu.2012.352)
5. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H et al.: Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Cancer 109:2068-2076, 2007. [DOI:10.1002/cncr.22631](https://doi.org/10.1002/cncr.22631)
6. Rousselot P, Coude MM, Gökbüget N et al.: Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood 128:774-782, 2016. [DOI:10.1182/blood-2016-02-700153](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700153)
7. Topp MS, Gökbüget N, Stein AS et al.: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 16:57-66, 2015. [DOI: 10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N et al.: Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 376:836-847, 2017. [DOI: 10.1056/NEJMoa1609783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783)
9. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M et al.: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 131:1522-1531, 2018. [DOI: 10.1182/blood-2017-08-798322](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322)
10. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 35:1795-1802, 2017. [DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531)
11. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. Eur J Cancer 146:107-114, 2021. [DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.022)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Blinatumomab**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Juni 2021  
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Lebioda  
Herr Dr. Rieth  
Herr Dr. Schill  
Frau Dr. Schrom

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Rieder  
Frau Leibold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Finzsch  
Frau Dr. Flach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Stemmer  
Frau Dr. Templin

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)**:

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute gibt es eine ganze Reihe von Anhörungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Wir beginnen mit Blinatumomab, akute lymphatische B-Zelleukämie, rezidiert oder refraktär. Hier haben wir auf die Dossierbewertung des G-BA vom 3. Mai 2021 Stellungnahmen erhalten zum einen von Amgen als pharmazeutischem Unternehmer, von der DGHO und von GMALL, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, von Gilead Sciences GmbH, von Novartis Pharma GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Amgen müssten da sein Frau Lebioda, Herr Dr. Rieth, Herr Dr. Schill und Frau Dr. Schrom, für die DGHO Herr Professor Wörmann und für DGHO und GMALL Frau Dr. Gökbüget, für Bristol Frau Rieder und Frau Leibold, für Gilead Herr Dr. Finzsch und Frau Dr. Flach, für Novartis Herr Dr. Stemmer und Frau Dr. Templin und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Jetzt müssten alle aufgerufen sein. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst, wie es guter Brauch ist, dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu adressieren. Hierzu hat sich Herr Rieth gemeldet. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Bitte schön, Herr Dr. Rieth, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Blinatumomab in der Behandlung der rezidierten oder refraktären Philadelphia-Chromosom-positiven ALL bei Erwachsenen, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren fehlgeschlagen hat und die keine alternative Behandlungsoption haben, anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten Nutzenbewertung und der dazugehörigen Stellungnahme zu diskutieren.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich gerne meine Kolleginnen und meinen Kollegen von Amgen vorstellen. Frau Dr. Schrom, die die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert hat, und Frau Lebioda vertreten die Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Schill ist von medizinischer Seite zuständig für Blinatumomab, und mein Name ist Dr. Achim Rieth, ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung, Bereich Hämatologie/Onkologie.

Dieser Anhörung liegen die Daten der ALCANTARA-Studie sowie des historischen Vergleichs zugrunde. Für die nachfolgende Diskussion über das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab sind für uns folgende drei Aspekte äußerst relevant: Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht bei der rezidierten Philadelphia-Chromosom-positiven ALL? Zweitens. Welche Ergebnisse hat die ALCANTARA-Studie mit Blinatumomab gezeigt? Drittens. Warum glauben wir, dass Blinatumomab bei der rezidierten Philadelphia-Chromosom-positiven ALL einen geringen Zusatznutzen hat?

Ich beginne mit dem therapeutischen Bedarf. Das Philadelphia-Chromosom entsteht durch eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Durch diese Translokation kommt es zu einem veränderten Fusionsprotein BCR-ABL mit dysregulierter Tyrosinkinase-Aktivität. In der Folge vermehren sich die betroffenen Zellen unkontrolliert und werden zu Tumorzellen. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms war früher mit einer sehr schlechten

Prognose verbunden. Ansprechen und Überleben haben sich durch die Hinzunahme von Tyrosinkinase-Inhibitoren, der sogenannten TKIs, zur Chemotherapie und gegebenenfalls einer anschließenden allogenen Stammzelltransplantation deutlich verbessert. Mittlerweile werden Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 60 Prozent erreicht.

Rezidive bleiben jedoch nach wie vor ein großes klinisches Problem. Nach Versagen von zwei oder mehr TKIs sind die Patienten bislang nahezu austherapiert. Nicht selten kommt es dabei zu einer T315i-Mutation, bei der auch neuere TKIs wie Ponatinib meist nur eine kurze Remission erreichen können. Bedingt durch die Grunderkrankung, intensive Vortherapien zeigen weitere aggressive Chemotherapien außer ausgeprägten Nebenwirkungen meist keinen Effekt mehr. Die Heilungschancen sind äußerst gering, das Überleben sehr kurz. Aus diesem Grund werden neue Arzneimittel mit anderen Wirkmechanismen dringend benötigt, die auch nach TKI-Versagen eine erneute Remission und ein Überleben ermöglichen.

Bei Blinatumomab handelt es sich, wie Sie wissen, um einen bispezifischen Antikörper, der die T-Zellen des Immunsystems mit den malignen B-Zellen zusammenführt, sodass die Tumorzellen vom Immunsystem zerstört werden. Blinatumomab kann somit eine TKI-Resistenz überwinden und bietet den nahezu austherapierten Patienten, bei denen mindestens zwei TKIs versagt haben, eine neue Chance.

Ich komme zum zweiten Punkt, der ALCANTARA-Studie. In diese einarmige Zulassungsstudie wurden ausschließlich sehr intensiv vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine extrem schlechte Prognose hatten. In ALCANTARA war fast die Hälfte bereits allogent vortransplantiert. 85 Prozent der Patienten hatten mindestens zwei TKI-Vortherapien, und bei mehr als einem Drittel der Patienten hatten sogar drei oder mehr vorherige TKIs versagt. Folgende Ergebnisse aus der Studie sind für die Ableitung des Zusatznutzens aus unserer Sicht relevant: Die Verlängerung des Überlebens von sechs Monaten unter Salvage-Therapie auf neun Monate unter Blinatumomab sowie die deutliche Reduktion des Sterberisikos um 17 Prozent, die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie eine komplette Remission zu erreichen, unabhängig vom Alter der Patienten, die Erreichung einer kompletten MRD-Remission bei 40 Prozent der Patienten und eine gute und gegenüber Salvage-Chemotherapien deutlich verbesserte Verträglichkeit mit einem konsistenten Sicherheitsprofil.

Aus all dem Gesagten resultiert eine Linderung bzw. Beseitigung der krankheitsspezifischen Symptome und somit gleichzeitig eine Erhöhung der Lebensqualität. Eine vergleichende Studie war nicht möglich, zum einen aufgrund der geringen Inzidenz. In Deutschland entsprechen jährlich nur circa zehn Patienten dem Anwendungsgebiet, zum anderen, da kein Therapiestandard in der Indikation existierte und für die Patienten auch nahezu keine Therapieoptionen bestehen. Dies hat auch die europäische Zulassungsbehörde so bestätigt. Wir haben daher die Ergebnisse der ALCANTARA-Studie im Nutzendossier zusätzlich mittels einer Propensitive-Score-Analyse mit einer retrospektiven Kohortenstudie verglichen. Der Vergleich ist aus unserer Sicht valide und sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassend sehen wir Blinatumomab somit als wichtige lebensverlängernde und gut verträgliche Therapieoption mit Zusatznutzen auch bei der seltenen rezidierten Philadelphia-Chromosom-positiven ALL. Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, diese für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung und die Adressierung der für Sie relevanten Punkte. – Ich würde gerne die erste Frage an die Kliniker stellen. Wir haben gerade wieder gehört, dass sich die vorliegende Indikation auf eine fortgeschrittene Therapiesituation nach zwei Rezidiven, also mindestens zwei Rezidiven, bezieht. Fast die Hälfte der in die Studie ALCANTARA eingeschlossenen Patienten hatte zuvor bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das kurative Potenzial einer solchen allogenen Stammzelltransplantation in dieser konkreten Behandlungssituation ein, und inwiefern wird das Potenzial dadurch beeinflusst, ob die Transplantation nach Erreichen einer kompletten Remission oder einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung durchgeführt wird? Da muss man auch ein wenig das Zusammenspiel dieser beiden möglichen Behandlungsoptionen betrachten. Ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen möchte. – Frau Gökbuget oder Herr Wörmann? – Ich sehe, Herr Wörmann hat sich gemeldet. Dann wären Herr Kuhn und Frau Pitura dran.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen! Vielleicht kann ich anfangen und Frau Gökbuget übernimmt dann mit den Details. Vielleicht zur Einordnung: Wir sind wahrscheinlich schon im Ultra-Orphan-Bereich. Wir haben hier die Subgruppe einer seltenen Erkrankung, die wir diskutieren. ALL ist schon selten und Philadelphia-Chromosom-positiv ist dann noch seltener. Ich glaube, das, was für uns wichtig war, ist, dass wir es, wie Sie es gerade beschrieben haben, hier mit einer ausgesprochen schwierigen, intensiv vorbehandelten Gruppe zu tun haben. Der größere Teil hat die Voraussetzung, dass sie sogar zwei TKIs bekommen hatten, erfüllt. Ganz wichtig, glaube ich, ist mir für die Einordnung: Es geht nicht alleine nur um die allogene Stammzelltransplantation. Wir haben für die Jüngeren auch mit den CAR-T-Zellen kuratives Potenzial. Wir gehen davon aus, dass die Qualität der Remission, die wir vorher erreichen, für das dann kurative Potenzial relevant ist. Es geht nicht nur darum, dass wir Patienten soweit bringen, dass sie allogene Stammzelltransplantiert werden, vielleicht zum zweiten Mal, sondern auch, dass sie dann für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Die Indikation für das CAR-T-Zell-Produkt ist bisher nur für Patienten unter 25 Jahren zugelassen, aber wir sehen schon eine etwas größere Option. Insofern ist die reine Statistik hier, dass acht von 45 Patienten langfristig überlebt haben, für uns ein Riesenfortschritt, weil wir denken, sonst hätten wir wahrscheinlich keinen langfristigen Überlebensfall gehabt. Das würde ich dann vielleicht detailliert an Frau Gökbuget übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Vielen Dank für die Frage. – Ich denke, man muss wirklich zur Kenntnis nehmen, dass es in der ALCANTARA-Studie eine sehr heterogene Patientenpopulation war. Wie Sie schon erwähnt haben, war ein Teil der Patienten bereits vortransplantiert. Die zweite Transplantation in so einer Situation stellt eine ganz individuelle Entscheidung dar. Das hängt von der Konditionierung ab, vom Allgemeinzustand, vom Zeitpunkt der vorherigen Transplantation, von vielen Faktoren, Verfügbarkeit eines weiteren Spenders usw. Das ist eine Option, die allerdings in dieser Studie gar nicht so oft umgesetzt wurde. Das heißt, ein Teil der Patienten wurde dann auch nicht zweitransplantiert und ist trotzdem in Remission geblieben, zumindest für eine gewisse Zeit. Ansonsten ist es für das Outcome der Transplantation enorm wichtig, eine Remission zu erreichen und auch eine möglichst gute Remission.

Das Interessante bei Blinatumomab – das trifft jetzt für die Philadelphia-negative und -positive ALL zu – ist, dass in der Regel, wenn die Patienten ansprechen, sie auch tief ansprechen, das heißt auch molekular eine Remission erreichen. Das ist sehr wichtig, auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL oft um ältere Patienten handelt und diese nur dosisreduziert konditioniert werden können und daher das Erkrankungslevel vor der Transplantation besonders wichtig ist. Ich würde überhaupt keinen Unterschied machen zwischen CR und CR mit inkompletter Regeneration, weil das keine Bedeutung hat. Das ist im Grunde eine Frage des Zeitpunkts der Analyse, und man würde nie bei einem Patienten, der eine CR erreicht hat, aber nicht regeneriert hat zum Beispiel abwarten, dass er jetzt regeneriert, um dann erst zu transplantieren. Das würde keinen Sinn machen. Also, insofern würde ich das zusammenfassen und auch zusammenfassend sagen, dass das eine sehr interessante zusätzliche Therapieoption für die Patienten ist, eigentlich ganz analog zur Philadelphia-negativen ALL. Ich glaube, da können wir die Analogien schließen. Es gibt keinen biologischen Unterschied, warum Blinatumomab hier schlechter oder anders wirken sollte. Der einzige Unterschied ist im Grunde nur, dass hier durch die TKI noch eine weitere Therapieoption ins Spiel kommt. Aber ansonsten ist das analog.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gökbüget. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Frau Pitura. – Herr Kuhn, GKV-SV, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Guten Morgen zusammen! Ich hätte zuerst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, das Anwendungsgebiet betreffend. Das wurde von der europäischen Arzneimittelagentur gegenüber dem ursprünglich beantragten Anwendungsgebiet deutlich enger zugelassen. Insbesondere sollen die Patienten keine alternativen Therapieoptionen mehr haben. Meine Frage an den Unternehmer ist: In der Studie wurden bei 73 Prozent der Patienten im Anschluss an die Studie noch Folgetherapien durchgeführt. Wie viele Patienten liegen in der ALCANTARA-Studie im Anwendungsgebiet und hatten tatsächlich keine alternativen Therapieoptionen mehr? Das wäre interessant für uns. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Wer möchte für den pU? – Herr Dr. Schill, bitte.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Aus unserer Sicht, denke ich, liegen alle Patienten in der Studie im Rahmen des Anwendungsgebietes. Es handelt sich um Patienten, die mit dem Rücken zur Wand stehen. Frau Dr. Gökbüget und Herr Professor Wörmann haben es eingangs erwähnt: Diese Patienten waren intensivst vortherapiert, fast die Hälfte allogent transplantiert, ein Drittel hatte schon drei oder mehr TKIs vorbehandelt. Insofern hat man selbst nach Blinatumomab vielleicht noch die eine oder andere Therapie versucht, aber, wie gesagt, man steht mit dem Rücken zur Wand und dann versucht man alles, um das Überleben eines Patienten nochmals zu retten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schill. – Herr Kuhn, zweiter Teil oder Nachfrage.

**Herr Kuhn:** Vielleicht eine Nachfrage. – Ich finde das schon einen relevanten Unterschied zum Anwendungsgebiet, wenn die Patienten teilweise TKIs der zweiten Generation oder

Ponatinib noch nicht eingesetzt hatten in der Studie, Blinatumomab bekommen haben und dann im Anschluss die TKI noch bekommen haben. Also, für mich liegt dieser Patient dann nicht in dem Anwendungsgebiet, das Sie jetzt von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen bekommen haben.

Vielleicht eine Anschlussfrage, wenn ich darf: Zugelassen in Deutschland sind zumindest für Teile des Anwendungsgebietes auch Inotuzumab, Ozogamicin und Tisagenlecleucel. Das wurde schon angesprochen. Mich würde interessieren, wie viele Patienten in der Studie diese Therapie schon erhalten hatten, also für wie viele Patienten die möglicherweise noch infrage kommt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Zum ersten Teil hat sich jetzt ergänzend Frau Dr. Gökbüget gemeldet, zum zweiten Teil müsste dann der pU noch etwas sagen. – Bitte schön, Frau Dr. Gökbüget.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Vielen Dank. – Der Begriff „geeignete Therapie“ ist ein wenig akademisch. „Geeignet“ heißt auch, hier muss man irgendeine Erfolgschance haben. Natürlich kann man, wenn man hart argumentiert, sagen, wir können irgendeine Chemotherapie machen. Aber das ist nichts, was in der Situation viel bringen würde. Das heißt also, man muss genau abwägen, und da gibt es für alle Optionen in der Situation immer Für und Wider. Bei der Wahl eines weiteren TKIs kann zum Beispiel die Frage der Komorbiditäten eine Rolle spielen. Viele TKIs sind nicht geeignet, zum Beispiel bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, zum Beispiel Ponatinib. Für Inotuzumab wäre dann die Überlegung: Soll im unmittelbaren Anschluss eine Transplantation stattfinden? Hier könnte das Problem der VOD ins Spiel kommen. Man kann da keine Schwarz-Weiß-Antwort finden, sondern das ist ein komplexer Entscheidungsprozess, in dem es in dieser kleinen begrenzten Patientengruppe, die wirklich in einer sehr schweren Situation ist, extrem wichtig ist, dass man Alternativen hat. Das zeigt wirklich die praktische Erfahrung, wie komplex diese Fälle dann im Einzelfall sind.

Auch die Fortsetzung von TKI zum Beispiel kann sinnvoll sein; denn es kann verschiedene Subklone der ALL geben. Einer reagiert möglicherweise noch auf die TKI, aber andere Klone wachsen hoch, und da braucht man einen alternativen Wirkmechanismus. Also, ich hoffe, dass das etwas mehr erklärt, wie schwierig das im Einzelfall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, erster Teil damit abgehandelt, bevor ich zum zweiten gehe? – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch ergänzend gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Von meiner Seite nur ganz kurz, damit die CAR-T-Zellen nicht im falschen Fahrwasser landen. Wenn ich richtig weiß, ist die Studie 2017 abgeschlossen worden. Das war vor der Zulassung von Tisagenlecleucel. Es geht hier um jüngere Patienten für Tisagenlecleucel, formal unter 25, und das waren in der Studie unter 10 Prozent der Patienten. Wir finden das wichtig, weil es eine Perspektive ist. Wenn sich die CAR-T-Zellen bei der ALL so bewähren, wie das im Moment bei den jungen Patienten aussieht, dann brauchen wir das als Bridging, und deshalb ist es wichtig, das als Perspektive aufzuzeigen. Aber ich glaube, das beeinflusst im Moment nicht die Bewertung der vorliegenden Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gökbüget, noch mal ergänzend?

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Ich wollte auch nur aus der praktischen Erfahrung sagen, dass diese Therapie für die Philadelphia-positive ALL aktuell überhaupt keine Rolle spielt, weil das, wie gesagt, überwiegend ältere Patienten sind, und es stellt keine Alternative dar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Zweiter Teil der Kuhn'schen Frage an den pU. Wer möchte? – Herr Dr. Schill.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Ich möchte auch hervorheben, dass es sich um eine sehr, sehr kleine Patientenpopulation handelt, wie eingangs von Herrn Rieth schon erwähnt. Wir sprechen hier von etwa zehn Patienten, die jährlich für die Therapie mit Blinatumomab bei Versagen von zwei TKIs in Betracht kommen. Zur Frage der Nachbehandlung in der ALCANTARA-Studie mit Inotuzumab: Das waren zwei Patienten die hier noch Inotuzumab nach Blinatumomab erhalten hatten. Da muss man bei jedem einzelnen Patienten individuell abwägen, ob Inotuzumab infrage kommt. Inotuzumab wie auch die CAR-Ts, über die wir schon gesprochen haben, haben die eine oder andere mitunter sehr schwere Nebenwirkung, wie die VOD, eine okklusive Erkrankung bei Inotuzumab nennen, bei CAR-T-Zellen schwere neurologische Nebenwirkungen oder Cytokine Release Syndrome, sodass diese Therapien auch nicht für jeden Patienten infrage kommen und Blinatumomab hier eine wichtige alternative Therapieoption darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schill. – Frage beantwortet, Herr Kuhn? – Okay, danke. – Also zwei Patienten nachbehandelt, damit wir es richtig haben. – Dann habe ich jetzt Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Ich habe zwei Fragen zu der vorgelegten Propensity-Score-Analyse an den pU und eine an die Fachgesellschaften. Ich möchte mit meiner Frage an den pharmazeutischen Unternehmer beginnen. Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass bei dem indirekten Vergleich mit der retrospektiven Kohortenstudie präspezifiziert wurde für klinisch relevante Confounder, dass für klinisch relevante Confounder adjustiert wurde. Nun wurde in der Nutzenbewertung kritisiert, dass nicht für alle bekannten Confounder adjustiert wurde. Können Sie erläutern, wie Sie da vorgegangen sind? Dann würde ich im Anschluss gerne von den klinischen Experten erfahren, ob es noch andere prognostisch relevante Faktoren gibt, die hier nicht berücksichtigt wurden. Aber vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer erst einmal sein Vorgehen zur Auswahl dieser Varianten darlegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte für den pU? – Frau Schrom.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Die klinisch relevanten Confounder im Anwendungsgebiet waren im Protokoll präspezifiziert und wurden dann im Propensity Score basierten Verfahren angewandt. Das Ergebnis des Propensity Score basierten Verfahrens war, dass diese klinisch relevanten Confounder ausgeglichen waren, weshalb wir von einer Vergleichbarkeit der Patientenpopulation ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Schrom. – Frau Pitura, beantwortet das Ihre Frage? Den ersten Teil?

**Frau Pitura:** Können Sie noch mal nennen, welche das waren, welche in die Propensity Score Analyse eingegangen sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Schrom. – Wir verstehen Sie nicht, Sie müssen sich entstommen.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Könnten wir die Frage kurz zurückstellen, dann können wir das nachschlagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, machen wir. – Dann Kliniker, zweiter Teil der Frage von Frau Pitura. – Frau Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Dann würde ich das auch gern zurückstellen; denn ich würde die auch gern noch mal hören.

**Frau Dr. Müller:** Ich könnte die kurz vorlesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen Sie, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Bevor das jetzt lange gesucht wird, und zwar, sieben Faktoren als Covariaten-Kandidaten, die in das Modell eingegangen sind. Das waren Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, rezidierte refraktäre ALL, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Geschlecht, Dauer der letzten Behandlung und Erstdiagnose, vorherige Stammzelltransplantation, Anzahl an Salvage-Therapien und wenn gar keine Salvage-Therapie vorgenommen wurde. Das waren die, die in das multivariate Modell eingingen. In dem multivariaten Modell hat dann – – Mit, ich glaube, einer 0,3 Cutoff sind zwei Covariaten im Endeffekt, für die wurde adjustiert, und zwar keine vorherige Salvage-Therapie und Anzahl der Salvage-... . Das war aber sozusagen das statistische Ausgraben in dem multivariaten Modell. Unsere Frage war, ob aus Sicht der Kliniker hier relevante prognostische oder prädiktive Faktoren fehlen, weil das von der FB Med neben dem nicht Berücksichtigten nicht bekannter Confounder, was nun mal so ist, wenn sie nicht bekannt sind, kann man nicht, wurde das auch angemerkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller, für diese Klarstellung. – Frau Dr. Schrom, das war es? Sie haben es auch gefunden, richtig?

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Ja, ich habe es gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Dann Frau Dr. Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Vielen Dank. – Die wesentlichen Faktoren sind in der Tat berücksichtigt. Meiner Meinung nach wäre es eigentlich das Alter gewesen, die Dauer der vorherigen Remission, die Stammzelltransplantation und die Zahl der Salvage-Linien. Man kann natürlich immer mehr wünschen, aber es ist bei einer so heterogenen kleinen Patientengruppe automatisch begrenzt, was man da untersuchen kann, insbesondere wenn man überlegt, wie viele komplexe Therapieabläufe diese Patienten im Einzelnen haben und was in der Real World in historischen Daten an Informationen verfügbar ist. Meiner Meinung nach sind das wirklich die entscheidenden Faktoren, und alles andere wäre aufgrund der großen Diversität und der verschiedenen Varianten, die es da geben könnte, nicht sinnvoll gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Gökbuget. – Herr Professor Wörmann ergänzend, dann Frau Schrom, dann weiß ich nicht, Frau Müller, ob Sie neben dem Input, den Sie eben gegeben haben, noch eine Frage haben, ansonsten wäre dann Herr Kuhn dran. – Bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte noch eine Frage, aber ich glaube, Frau Pitura war noch nicht ganz durch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht ein kurzer Punkt: Das, was durchaus für uns relevant ist, sind weitere molekulare Analysen, zum Beispiel, ob Resistenzmutationen auftauchen. Aber es geht hier bei den Confoundern nur um unabhängige Variablen, und die sind eben dann nicht unabhängig. Die hängen zum Beispiel mit der Dauer der vorherigen Remission zusammen. Insofern glaube ich, dass man die Gruppe nicht so exzessiv machen darf. Wirklich zu zeigen, dass es unabhängige Confounder gibt, ist, glaube ich, schwierig über das hinaus, was Frau Gökbuget gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt noch mal zurück zu Frau Pitura. Frau Pitura, Frage beantwortet oder nicht und weitere Frage?

**Frau Pitura:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich hätte noch eine zweite Frage. Die bezieht sich auf mögliche Unterschiede im Startpunkt der Beobachtung, einmal in der ALCANTARA-Studie und einmal in der retrospektiven Kohortenstudie. Sehen Sie da eine relevante Verzerrung in dem Startpunkt der Beobachtungszeit für das OS?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu vom pU? – Frau Schrom und Herr Schill, dann habe ich eine Nachfrage von Frau Jacobs zu den Confoundern. – Bitte schön, Frau Schrom.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Da sich die Therapieoptionen, wie die EMA im EPAR angemerkt hat, im Beobachtungszeitraum nicht verändert haben, gehen wir davon aus, dass sich dadurch kein Unterschied in den Daten ergibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schill.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Jacobs, FB Med zu den Confoundern.

**Frau Jacobs:** Danke. – Ich möchte noch mal nachfragen, und zwar Herrn Wörmann und Frau Gökbuget, wie Sie den Stellenwert als Confounder vom Gesundheitszustand eines Patienten oder auch der Tumorlast einschätzen. Diese Faktoren haben Sie bei ihren Aufzählungen nicht berücksichtigt, also Tumorlast im Sinne von Blastenzahl und Knochenmark.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte beginnen? – Frau Gökbuget und dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Zum AZ muss man sagen, dass es eigentlich für die rezidierte ALL nicht nachgewiesen ist, dass es prognostisch relevant ist. Man kann natürlich annehmen, dass das der Fall ist. Aber richtige Daten gibt es dazu eigentlich nicht. Ich denke, dass es implizit ist, auch in der historischen Kohorte, dass man Patienten mit einem nicht ausreichenden AZ auch keiner anderen Therapie unterziehen würde. Das ist eine medizinische Entscheidung, die vielleicht nicht formal dokumentiert ist, aber die eben stattfindet.

Die zweite Frage bezog sich auf die Tumorlast. Auch hier würde ich sagen, es ist nicht analysiert worden. Es spielt für die Response zu Blinatumomab eine Rolle; das wissen wir aus den anderen Daten bei der Philadelphia-negativen ALL. Aber auch hier sehe ich eigentlich keinen Grund, anzunehmen, dass es hier unterschiedliche Verteilungen gibt. Ich kann mir zumindest keinen Mechanismus vorstellen, der dazu führen sollte, dass ausgerechnet in diese Population in der Studie dann Patienten mit niedrigerer Tumorlast hineinkommen. Im Gegenteil, es waren überwiegend Patienten, die tatsächlich einen höheren Knochenmarkblastenanteil hatten. Insofern sehe ich keinen Mechanismus, der systemisch zu dieser Verzerrung hätte führen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Gökbuget. – Herr Wörmann Ergänzungen oder okay?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht ganz kurz: Vielleicht bezieht sich die Frage auf die früheren Verfahren mit Minimal residual disease, wo wir diskutiert haben, wo Blinatumomab eingesetzt werden konnte, und insofern ist es ganz konsequent, glaube ich, das nachzufragen. Aber das ist hier nicht die Situation. Hier wäre die Frage, ob 20 Prozent Knochenmarkinfiltration oder 30 Prozent Knochenmark einen Unterschied machen, und das macht überhaupt keinen Unterschied. Das ist eine Sache von fünf Tagen. Wenn ich fünf Tage später punktiere, habe ich 10 Prozent oder 15 Prozent mehr im Knochenmark. Minimal residual disease ist hier nicht diskutiert, weil es nicht das Eingangskriterium war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Es ist gut, dass Sie das erwähnt haben, weil ich finde, wir würden uns wünschen, auch bei der Philadelphia-positiven ALL schon in der MRD-Situation Blinatumomab zu geben. Aber darum geht es heute nicht.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Aber vielleicht wollen die Kassen das hören, diese Möglichkeit. – Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Damit bin ich noch mal bei Frau Pitura. Frau Pitura, jetzt okay?

**Frau Pitura:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann jetzt Herr Kuhn und danach Frau Müller.

**Herr Kuhn:** Ich hätte auch zwei Fragen zu dem Propensity-Score-Matching, vielleicht zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses hatte noch einige andere Kritikpunkte an dem indirekten

Vergleich aufgebracht, insbesondere dass die Patienten in der Vergleichskohorte bis zu acht Jahre früher behandelt wurden als die in der Studie ALCANTARA, dass in der Vergleichskohorte keine Einschränkung auf den Allgemeinzustand oder auf Komorbiditäten stattgefunden hat, wie das in der Studie ALCANTARA war, und dass systematisch nur die letzte Therapielinie in den Fällen betrachtet wurde, wo Patienten im Studienzeitraum gestorben sind. War das dann die letzte Therapielinie vor Exitus? Also der Tod war dann sozusagen ein schon zu erwartendes Ergebnis allein aufgrund der Definition der Vergleichskohorte? Lassen wir einmal alle diese Kritikpunkte beiseite, die, wie Sie jetzt verstanden haben, in diesem Vergleich wesentlich Blinatumomab bevorzugen. Selbst dann zeigt sich aber in den Ergebnissen, die Sie in Modul I dargestellt haben, kein statistisch signifikanter Unterschied in keinem der betrachteten Endpunkte, weder im Gesamtüberleben noch bei den kompletten Remissionen.

Ich würde gerne verstehen, woraus Sie den geringen Zusatznutzen ableiten. Das ist mir noch nicht ganz klar geworden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Lebioda, bitte.

**Frau Lebioda (Amgen):** Der geringe Zusatznutzen wird aus dem Vorteil im Gesamtüberleben abgeleitet. Er ist zwar nicht signifikant, wie Sie gerade erwähnt haben, Herr Kuhn, aber es ist dennoch so, dass hier ein Vorteil besteht und wir von einer sehr kleinen Patientenpopulation sprechen, wo es aufgrund der reduzierten Power dazu kommen kann, dass die Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind, weil die Konfidenzintervalle zu groß sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lebioda. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Okay, vielen Dank. – Dann hätte ich noch eine Frage an die klinischen Sachverständigen, an Frau Gökbüget und Herrn Wörmann bezüglich der Therapiealternativen in diesem Anwendungsgebiet. Die Vergleichskohorte wurde ab 2009 rekrutiert, ALCANTARA ab 2017. Haben sich seit 2009 die Therapieergebnisse im Bereich der rezidierten refraktären Philadelphia-positiven ALL verbessert? Haben sich da wesentliche neue Therapieoptionen ergeben, die die Ergebnisse der Patienten verbessert haben? Ich gehe davon aus, das ist eine rhetorische Frage, aber das wäre noch wichtig, zu wissen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gökbüget, fangen wir mit Ihnen an und dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Wie Sie schon sagen, es gab eigentlich in der Primärbehandlung enorme Fortschritte durch den Upfront-Einsatz der TKIs. Wenn es aber zum Rezidiv kommt, sehe ich tendenziell sogar eher schlechtere Ergebnisse, weil man dann die Patienten selektioniert, die tatsächlich nicht auf die Primärbehandlung mit TKI ansprechen. Ich sehe da keinen Trend, weder in der Supportivtherapie noch bei der Verfügbarkeit anderer Substanzen, die in eine positive Richtung geht, leider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das leider auch nur bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, waren Sie durch?

**Herr Kuhn:** Alle Fragen beantwortet, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Frau Holtkamp, PatV. – Frau Müller, KBV.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich wollte auf den zweiten Punkt, der eben kurz angesprochen wurde, aber vom pU nur relativ cursorisch beantwortet, den zweiten Hauptkritikpunkt der FB Med an dem indirekten Vergleich noch mal eingehen, und zwar die Unterschiede im Startpunkt der Beobachtungszeit. Das hat Frau Pitura schon gefragt und Sie sind auch darauf eingegangen, Herr Kuhn, im Zusammenhang damit, dass praktisch in der historischen Kontrolle der Startzeitpunkt die letzte Salvage-Therapie vor dem Tod war. Darauf ist auch die FB Med eingegangen. Dazu würde ich gerne etwas mehr hören, als dass sich die Therapieoptionen seit damals nicht verändert haben. Die FB Med führt dazu aus, dass sich die Beobachtungszeit für das Überleben durch dieses Vorgehen, also praktisch die Festlegung der Salvage-Therapie rückwirkend, bei den verstorbenen Patienten die letzte Salvage vorher, in der historischen Kontrolle im Vergleich zur Studie ALCANTARA künstlich verkürzt worden wäre, sprich: Es ist ein sozusagen nicht balancierter Vergleich bei der Beobachtungszeit, also der Startzeitpunkt für die Beobachtung für das Gesamtüberleben nicht vergleichbar. Das war der zweite wesentliche Kritikpunkt neben den Confoundern, über die wir noch nicht geredet haben. Dazu würde ich gerne vom pU – ich weiß nicht, ob sich auch die Fachgesellschaften dazu äußern können – noch etwas mehr hören, weil das für die Frage relevant ist. Also, wenn ich einen kürzeren Beobachtungszeitpunkt für OS habe, dann gebe das eine mögliche Verzerrung. Das ist, denke ich, relativ plausibel. Könnten Sie dazu ausführen, warum Sie das hier als nicht gegeben sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte für den pU beginnen? – Frau Dr. Schrom, bitte.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Für die unterschiedliche Beobachtungszeit in retrospektiven Studien wird es immer Abweichungen geben. Das ist also ein grundsätzliches Problem. Wir haben allerdings die beiden zulassungsrelevanten Studien dargestellt und somit die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hm, hm, okay. – Danke schön.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich dazu noch nachfragen? Es sei denn, es will sich noch jemand äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Damit hatte ich gerechnet. Ich dachte, die Kliniker würden noch einen Ton dazu sagen, aber das ist jetzt relativ unbefriedigend. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch zwei Fragen, eine an den pU. Sie sagen, das ist nun mal so. Vielleicht können Sie sich dazu äußern, ob das aus Ihrer Sicht ein relevanter, ein großer Unterschied ist oder eine kleine Verzerrung durch den unterschiedlichen Startzeitpunkt. Wenn sich das um ein paar Tage größenordnungsmäßig handeln würde, wäre es etwas anderes, als wenn es um Wochen geht. – Das ist die eine Frage.

Die zweite geht direkt an die Kliniker. Sie haben eben vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers gesagt, es ist die bestverfügbare Evidenz. Die Kliniker hatten dazu in der

Stellungnahme ausgeführt, also die DGHO und GMALL, dass Sie in dieser sehr seltenen Indikation aufgrund der komplexen Entscheidungsfindung für eine Therapie oder für die Wahl einer bestimmten Therapie – – Würde das hier eine Randomisierung, wenn ich das richtig verstanden habe, unmöglich machen. Das heißt, wenn ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden habe, wäre in diesem Anwendungsgebiet ein randomisierter Vergleich gar nicht möglich. Sie sind in Ihrer Stellungnahme allerdings auf die TKIs eingegangen, Dasatinib, Ponatinib usw. Dazu noch mal die Frage, was Herr Kuhn angesprochen hatte: Wie sehen Sie das? Sehen Sie das tatsächlich hier als nicht möglich, eine Randomisierung durchzuführen? Wie sehen Sie das vor dem Hintergrund, dass im Anwendungsgebiet keine alternativen Behandlungsoptionen bestehen, die Entscheidung für eine alternative Behandlungsoption?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Zunächst noch mal pU und dann die Kliniker. – Frau Lebioda, bitte.

**Frau Lebioda (Amgen):** Wir gehen hier im Vergleich hinsichtlich des Beobachtungszeitraums von einer minimalen Verzerrung aus. Leider waren wir bei den retrospektiven Analysen daran gebunden, auch mit der Verfügbarkeit der Daten. Es sind mehrere Registerdaten, die hier eingeflossen sind. Um eine möglichst hohe Datenbasis zu generieren, mussten wir leider den Beobachtungszeitraum – – Also weicht der Beobachtungszeitraum von der klinischen Studie ab. Aber wir gehen davon aus, dass es minimal ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich nachfragen, was heißt „minimal“? Können Sie das irgendwie etwas näher eingrenzen?

**Frau Lebioda (Amgen):** Entschuldigung, dass ich es noch mal sagen muss. Da sich die Therapieoptionen nicht verändert haben, sehen wir daher keinen großen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Wäre es zu relevanten Änderungen in den Therapieoptionen gekommen, hätte die Beobachtungsdauer sicherlich Auswirkungen. Aber da es zu keinen Änderungen kam, gehen wir nicht davon aus, dass sich das wesentlich ausgewirkt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt die Kliniker, zweiter Teil der Frage. Wer möchte beginnen? – Frau Gökbüget wieder.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Die Frage der Randomisierung hat mehrere Aspekte. Punkt eins ist die sehr kleine Patientenkohorte. Da müsste man über, was weiß ich, fünf bis sieben Jahre vielleicht weltweit rekrutieren, um eine Patientenzahl zusammenzubringen, die einigermaßen valide Aussagen ermöglicht. Zum Zweiten sind es, wie schon erwähnt, die Entscheidungsfindungskriterien, die man berücksichtigen muss. Wie will man das in der Randomisation abbilden? Da müsste man verschiedene Varianten im Vergleichsarm haben, die sich wiederum an bestimmten Kriterien orientieren. Eine so komplexe Randomisation kann ich mir in der praktischen Umsetzung, ehrlich gesagt, kaum vorstellen. Über diese lange Zeit der Rekrutierung würde sich dann wahrscheinlich doch etwas am Umfeld der Therapie ändern. Dann würden wir nicht mehr rekrutieren können. Man muss sich auch vorstellen, dass es hier um Patienten geht. Denen will man schon die optimale Therapie in ihrer individuellen Situation anbieten und sie nicht zwanghaft randomisieren, wenn man nicht eine adäquate Vergleichsbehandlung hat, und die haben wir eigentlich nicht, zumindest keine übergeordnete adäquate Vergleichsbehandlung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzungen oder okay?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, dies kann man mit zwei Worten zusammenfassen. Das eine ist: Was ist der Vergleichsarm? Best Supportive Care oder Best Available Therapy? Als es los ging, wäre Best Supportive Care das Richtige gewesen, als die Studie geplant wurde, 2014. Das hatten wir schon erwähnt. Es gibt zum Beispiel Inotuzumab, was aber für viele Patienten nicht geeignet ist. Da müsste man aus ethischen Gründen wahrscheinlich Best Available Therapy machen und das, was noch hinzukommt, mit hineinnehmen, sodass es eine sehr heterogene Gruppe geben würde. Ich glaube nicht, dass wir über das hinauskommen, was wir in der Interpretation so einer Studie jetzt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, das war okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Also ich interpretiere das so, dass das, was hier vorgelegt wird, in der derzeitigen Situation für Sie eigentlich die best verfügbare Evidenz ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Ich sehe bei beiden Nicken, damit wir das auch im Protokoll niederlegen können. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp und dann Herrn Kuhn. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Morgen! Ich habe drei Fragen und eine Rückfrage. Ich fange mal mit der Rückfrage an, und zwar zum Themenbereich allogene Stammzelltransplantation. Da hatten die Kliniker betont, dass die Remission möglichst gut sein soll. Also, ich denke mal, idealerweise MRD-Negativität, also molekulare Remission. Aber wie ist es am anderen Ende des Spektrums? Was würden Sie noch als Ansprechen akzeptieren, um eine allogene Transplantation sinnvollerweise durchzuführen? Muss es eine komplette Remission sein, sei es komplett oder inkomplett, oder würde man in Einzelfällen auch eine partielle Remission akzeptieren können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte? – Frau Gökbüget, bitte.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Das ist eine sehr berechtigte Frage. Man muss zwischen dem unterscheiden, was man sich idealerweise wünschen würde, und was man noch akzeptieren kann, wenn alles andere nicht funktioniert. Deshalb ist es so: Idealerweise würden wir uns eine hämatologische Remission und eine molekulare Remission wünschen. Wir würden aber auch transplantieren, wenn keine komplette molekulare Remission erreicht wird. Es gibt keine Datenlage, dass man sagt, man vorenthält dem Patienten dann diese Therapie. In einer verzweifelten Situation, wenn keine anderen Optionen mehr zur Verfügung stehen, würde man je nach Alter und Vorbehandlung etc. allen Kriterien, die wir gesagt haben, möglicherweise sogar noch mit einer PR transplantieren. Aber das sind wirklich ganz schwierige Einzelentscheidungen, die dann mit dem Patienten besprochen werden. In der Regel wünscht man sich eine CR mit einem möglichst niedrigen MRD-Niveau, wobei das MRD-Niveau bei der Philadelphia-positiven ALL, das muss man einschränkend sagen, da gibt es verschiedene Methoden der Evaluierung, mit BCR-ABL-MRD, Immunglobulin-pCR-MRD usw. Da muss man sicherlich dann auch noch die Ergebnisse in sehr verschiedenen Verfahren zusammennehmen und übergeordnet beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gökbüget. – Herr Wörmann, Ergänzungen, oder? Okay. Danke schön. Herr Wörmann hat keine Ergänzungen. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Dann die nächste Frage daran anschließend: Es waren acht von 45 Patienten, die in eine Langzeitremission gekommen sind, davon sieben mit allogener Transplantation, wenn ich das richtig gesehen habe. Das heißt, einer nicht. Da würde mich interessieren: Hatte dieser Patient besondere Merkmale? War das zum Beispiel so ein MRD-negativer?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU, können Sie dazu etwas sagen? – Herr Dr. Schill, bitte.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Es waren acht Patienten in Langzeitremission am Ende der Beobachtungszeit, und von den fünf Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch in Komplettermission waren, hatten vier Patienten keine allogene Transplantation erhalten. Also, die Zahlen, die Sie genannt haben, waren wohl nicht ganz korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank für die Aufklärung. Es waren sogar vier ohne allogene Transplantation?

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Vier Patienten brauchten keine allogene Transplantation und waren am Ende der Beobachtungszeit immer noch in Remission.

**Frau Dr. Holtkamp:** Also da war meine Frage: Haben die irgendwelche besonderen Merkmale? Waren das zum Beispiel solche MRD-negativen Patienten?

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Ja, die Patienten waren in CR und wenn ich mich jetzt recht besinne, auch MRD-negativ. Fast alle Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten, waren sowieso fast alle MRD-negativ, 88 Prozent der Patienten mit CR waren auch MRD-negativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke. – Nächste Frage: In der Studie wurden keine Daten zur Lebensqualität und Patient Reported Outcomes erhoben, wenn ich das richtig gesehen habe. Sie sagten aber, Herr Rieth, dass sich die Lebensqualität verbessert hat. Da würde mich interessieren, worauf Sie das bauen, und es wäre schön gewesen, wenn es auch datenbasiert wäre. Können Sie dazu etwas sagen, vielleicht auch die Kliniker?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Zuerst der pU. – Frau Dr. Schrom.

**Frau Dr. Schrom (Amgen):** Wir möchten hervorheben, dass Blinatumomab mehr eine Immuntherapie ist, die unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status wirkt, weshalb wir davon ausgehen, dass die Verträglichkeit und somit auch die Lebensqualität zwischen der Philadelphia-positiven und der Philadelphia-negativen ALL vergleichbar ist. Wir haben die Lebensqualität bereits in der Phase-III-Studie TOWER für die Philadelphia-negativen Patienten erhoben. Darin hat sich gezeigt, dass die Lebensqualität der Chemotherapie deutlich überlegen ist. Darauf basieren unsere Aussagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen von den Klinikern? Frau Gökbüget oder Herr Wörmann? Wie sehen Sie das? Herr Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet, dann Frau Gökbüget.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, es gibt keinen Ersatz für eine Erhebung von Lebensqualitätsdaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gökbüget.

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** In dem Fall kann ich nur zustimmen, was Frau Lebioda gesagt hat. Es gibt keinen Grund anzunehmen, warum die Lebensqualität bei Philadelphia-positiver ALL anders verlaufen sollte. Es ist sehr wichtig, die Lebensqualität zu erfassen, aber je kleiner die Studien sind, desto weniger aussagefähig ist das natürlich. Deshalb würde ich die Qualität der Erfassung einer randomisierten Studie in dem Kontext sehr hoch einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sie hatten auf Frau Lebioda Bezug genommen. Es war Frau Schrom, nur damit wir das im Protokoll richtigstellen können, damit wir am Ende nicht philologische Reduktion betreiben müssen. – Frau Holtkamp, Fragen beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Eine Frage noch, auch daran anschließend. – Frau Gökbüget, Sie haben mehrfach die Analogie zu dem Anwendungsgebiet der Philadelphia-negativen betont. Halten Sie die Daten für übertragbar?

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Es kommt darauf an, welche Daten. Bei der Lebensqualität auf jeden Fall, auch die Toxizitätsdaten zum Beispiel, da hat sich nichts Neues ergeben. Das Ansprechen ist vergleichbar, wobei man dann bei der Philadelphia-positiven ALL eine komplexere Situation hat, aber, wie gesagt, Tox auf jeden Fall, Lebensqualität auf jeden Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Also, Gesamtüberleben insbesondere nicht, heißt das?

**Frau Dr. Gökbüget (GMALL):** Nein, das heißt es nicht. Auch das ist vergleichbar. Aber, wie gesagt, sowohl in der Philadelphia-negativen ALL als auch in der Philadelphia-positiven ALL haben wir sehr komplexe unterschiedliche Patientengruppen. Dennoch ist es aufgrund des Mechanismus der Therapie in gewisser Weise schon übertragbar. Nur dann gibt es zum Beispiel in der Philadelphia-positiven ALL vielleicht mehr vortransplantierte Patienten, vielleicht ältere Patienten. Ich kann jetzt nicht aus dem Stegreif sagen, ob die Überlebensdaten da komplett vergleichbar sind. Das müsste man sich genauer anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller dazu, dann Herr Kuhn und Herr Rieth.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich wollte auch noch mal kurz nachfragen. Ich hatte Sie jetzt so verstanden, Frau Dr. Gökbüget, dass es sich in diesem Anwendungsgebiet – es ist das

erste Blinatumomab-Anwendungsgebiet in der Philadelphia-positivem ALL – doch eher um ältere Patienten handelt. Habe ich das falsch verstanden? Nicht.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Sie haben es richtig verstanden, die Inzidenz der Philadelphia-positiven ALL nimmt mit dem Alter rasant zu, also ab 55 sind schon fast 50 Prozent der Patienten mit B-Vorläufer ALL Philadelphia positiv.

**Frau Dr. Müller:** Das spielt für Lebensqualität und Safety nach unserer Erfahrung im Alter unter Umständen schon eine gewisse Rolle. Also, die Toleranz von Nebenwirkungen kann anders sein. Das wollte ich nur anmerken.

**Frau Dr. Gökbuget (GMALL):** Nur noch eine kurze Anmerkung: Das war einer der Vorteile der Immuntherapie mit Blinatumomab, dass es in der Toxizität nach Altersgruppen eigentlich kaum Unterschiede gab. Das ist ein Riesenvorteil, der das von der Chemotherapie unterscheidet, weshalb diese Substanzen ganz besonders bei älteren Patienten zunehmend untersucht werden, auch in der Firstline.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Herrn Dr. Rieth. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Nur noch eine ganz kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir hatten schon gesagt, dass die Studie im Januar 2017 die finale Analyse ergeben hat. Die Zulassung wurde aber erst im Januar 2021 erteilt. Können Sie ausführen, warum das so lange gedauert hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dr. Schill.

**Herr Dr. Schill (Amgen):** Wir befinden uns bei Blinatumomab mittlerweile im fünften oder gar sechsten Nutzenbewertungsverfahren. Zwischenzeitlich waren noch weitere Indikationen hinzugekommen, MRD-positive ALL, dann die Kinder, und es braucht einfach – Eine Indikation nach der anderen muss intern bei Amgen abgearbeitet werden, weil auch da die Kapazitäten natürlich limitiert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, also betriebsinterne Prozesse.

**Herr Kuhn:** Das ist für mich jetzt überraschend, wenn an anderer Stelle immer die schnelle Verfügbarkeit von Arzneimitteln ins Feld geführt wird, aber das nehmen wir jetzt so hin. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann habe ich Herrn Dr. Rieth.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Ich wollte Frau Holtkamp noch antworten. Ich habe mich nicht gedrückt, aber ich habe Frau Schrom antworten lassen. Ich hatte mich in meinem Eingangsstatement auch auf den Vergleich mit den TOWER-Daten oder auf die TOWER-Daten zur Lebensqualität bezogen. Damit ich persönlich geantwortet habe, wollte ich das noch ergänzen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt keine Frage, keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich Ihnen, ich vermute Sie machen das wieder, Herr Dr. Rieth, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Rieth.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre wichtigen Fragen und die wichtige und klärende Diskussion, auch die Beiträge von Frau Dr. Gökbuget und Herrn Professor Wörmann. Vielen Dank.

Aufgrund der ALCANTARA-Daten, die ich kurz erwähnt hatte, ist Blinatumomab auch eine wichtige Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit rezidivierter Philadelphia-Chromosom-positiver ALL nach Versagen von mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapien, die keine alternativen Behandlungsoptionen haben. Blinatumomab ermöglicht den Patienten bei guter Verträglichkeit eine Chance auf ein verlängertes Überleben. Daher ist der Zusatznutzen von Blinatumomab nach unserer Auffassung als gering einzustufen. – So viel in aller Kürze. Herzlichen Dank für Ihre Zeit und für die gute Diskussion. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an den pU, herzlichen Dank an unsere beiden klinischen Sachverständigen. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Betrachtungen und Bewertungen einbeziehen und diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank, dass Sie bei uns waren. Wir machen in drei Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und schönen Tag noch für die, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr