

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 7. Dezember 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (BLINCYTO®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 10 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 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 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 10 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 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 11 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 pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH hat für den zu bewertenden Wirkstoff Blinatumomab (BLINCYTO®) erstmalig zum 15. Dezember 2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt.

Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde ursprünglich eine Befristung bis zum 31. Dezember 2016, in der Folge bis zum 15. Juni 2017 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Blinatumomab am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 13. Juni 2017 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie 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 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Studie 00103311 (TOWER) durch den G-BA bewertet.

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 15. September 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-04), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

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

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (BLINCYTO®) gemäß Fachinformation

BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Für die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Blinatumomab legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie 00103311 (TOWER) und die offene, multizentrische, exploratorische Phase-II-Studie MT103-206 vor. Blinatumomab wurde in der Studie MT103-206 nicht zulassungskonform dosiert, weshalb die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.

In der für die erneute Nutzenbewertung herangezogene Post-Zulassungsstudie TOWER wurden Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻) B-Vorläufer ALL mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark, die refraktär auf die erste Induktions- oder Salvage-Therapie oder im unbehandelten ersten Rezidiv nach erster Remission von weniger als 12 Monaten Dauer oder im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv oder die sich im Rezidiv (unabhängig vom Zeitpunkt) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) befanden, eingeschlossen.

Gegenüber der für die Erstbewertung herangezogenen Studie MT103-211 konnten in der TOWER-Studie Patienten mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark (MT103-211: $\geq 10\%$ Blasten) und mit einem Rezidiv nach alloHSZT, unabhängig vom Zeitpunkt dieses Rezidivs (MT103-211: Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach alloHSZT), eingeschlossen werden. Die Studienpopulation der TOWER-Studie entspricht der Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes.

In der Studie TOWER erfolgte eine 2:1 Randomisierung auf den Blinatumomab- (271 Patienten) bzw. den Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie-Arm² (134 Patienten). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorheriger alloHSZT (ja vs. nein).

Im Rahmen der Induktionsphase erhielten die Patienten zunächst entweder 2 Zyklen Blinatumomab (jeweils 6 Wochen pro Zyklus) oder 2 Zyklen SOC-Chemotherapie. Patienten, die ein Ansprechen des Knochenmarks in Form einer kompletten Remission (CR) oder einer CR mit partieller (CRh) oder unvollständiger Erholung (CRi) des peripheren Blutbildes in der Induktionsphase erreichten, konnten im Anschluss 3 weitere Behandlungszyklen als Konsolidierungstherapie erhalten. Patienten, die die Induktions- und Konsolidierungstherapie vollständig erhalten hatten und die weiterhin ein Ansprechen des Knochenmarks (CR/CRh/CRi) aufwiesen, konnten in einer Erhaltungsphase die ihnen zugewiesene Therapie noch weitere 12 Monate erhalten. Die Behandlung mit Blinatumomab bzw. SOC-Chemotherapie wurde beendet, sobald Patienten eine alloHSTZ erhielten.

Die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse zum primären Endpunkt Gesamtüberleben (75 % von 330 Todesfällen) führten zum frühzeitigen Abbruch der Studie TOWER aufgrund von Wirksamkeit. Die Auswertung der Studienergebnisse basiert auf dem Datenschnitt vom 4. Januar 2016.

Umsetzung der Auflagen der Befristung:

Zum Zeitpunkt der Erstbewertung des Wirkstoffs Blinatumomab bestand seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Verpflichtung, der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA), aufgrund der bedingten Zulassung, weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels BLINCYTO zur Prüfung vorzulegen. Dies umfasste weitere Daten zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zu Nebenwirkungen und zur Lebensqualität auf Basis der TOWER-Studie.

² Die SOC-Chemotherapie bestand aus einer von vier präspezifizierten Optionen: A) FLAG (Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor) +/- Anthracyclin-basierte Therapie oder B) HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag \pm Anthracycline und/oder in Kombination mit anderen Präparaten oder C) HDMTX-basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² in Kombination mit anderen Präparaten) oder D) Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin-basierte Therapie mit 20 mg/m²/Tag für bis zu 5 Tage.

Mit der Vorlage der Daten der TOWER-Studie (Gesamtüberleben, Ansprechen, Nebenwirkungen, Lebensqualität) wurden die mit dem Beschluss von 2. Juni 2016 gefassten Befristungsaufgaben erfüllt.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie TOWER als primärer Endpunkt erhoben und war definiert als der Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung.

Die Behandlung mit Blinatumomab führte gegenüber einer Behandlung mit SOC-Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) 0,71; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,55; 0,93]; $p = 0,012$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Blinatumomab-Arm 7,7 Monate und im Kontrollarm 4,0 Monate. Durch Blinatumomab wurde die mediane Überlebenszeit folglich um 3,7 Monate verlängert. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren unter Blinatumomab 164 (60,5 %) der Patienten und unter der SOC-Chemotherapie 87 (64,9 %) der Patienten verstorben.

Insgesamt wird durch Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit einer SOC-Chemotherapie eine moderate Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.

Morbidität

Komplette Remission (CR, CR/CRh/CRi)

Eine komplette Remission (CR) innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen erreichten im Blinatumomab-Arm 91 Patienten (33,6 %) und im SOC-Chemotherapie-Arm 21 Patienten (15,7 %). Durch die Behandlung mit Blinatumomab kam es im Vergleich zu einer Behandlung mit SOC-Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Rate der kompletten Remission (CR) (Relatives Risiko (RR) 2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$).

Für den kombinierten Endpunkt aus der Rate der CR, der Rate der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) und der Rate der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (CRi) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Blinatumomab-Behandlung (RR 1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Eine komplette Remission während der ersten zwei Behandlungszyklen im Sinne des kombinierten Endpunktes CR/CRh/CRi erreichten 119 Patienten (43,9 %) unter Blinatumomab und 33 Patienten (24,6 %) unter SOC-Chemotherapie.

Da für 68 Patienten (25,1 %) im Blinatumomab-Arm und 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm Post-Baseline-Angaben zur CR/CRh/CRi fehlten, wurde für diese Patienten von einem Nichtansprechen ausgegangen und die Werte entsprechend vom pharmazeutischen Unternehmer imputiert. Durch die Datenimputation kann eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Blinatumomab nicht ausgeschlossen werden. Sensitivitätsanalysen unter ausschließlicher Berücksichtigung von Patienten, für die Post-Baseline-Werte der CR und der CR/CRh/CRi vorlagen, zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Blinatumomab für den Endpunkt CR ($p = 0,013$).

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 wurden die Endpunkte CR und CR/CRh/CRi als sekundäre Endpunkte entsprechend der modifizierten Cheson-Kriterien, 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 der CRh und CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR. Die Endpunkte CR sowie CR/CRh/CRi werden in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkte unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Minimal Residual Disease (MRD)-Remission

Während der ersten zwei Behandlungszyklen konnten 81 Patienten (29,9 %) im Blinatumomab-Arm und 19 Patienten (14,2 %) im SOC-Chemotherapie-Arm eine MRD-Remission erzielen. Gegenüber der SOC-Chemotherapie führte die Behandlung mit Blinatumomab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Rate der MRD-Remission (RR 2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$).

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen und es konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden. 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. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

Anteil der Patienten, die Post-Baseline eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) erhalten haben

In dem Blinatumomab-Arm erhielten 65 Patienten (24,0 %) und im SOC-Chemotherapie-Arm 32 Patienten (23,9 %) eine alloHSZT Stammzelltransplantation. Für den Endpunkt lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen vor.

Aus den Studienunterlagen geht die Operationalisierung des Endpunktes nicht eindeutig hervor. Eine Übersicht zu den möglichen Ursachen, weshalb eine alloHSZT im jeweiligen Studienarm erfolgte bzw. nicht erfolgte und dem jeweiligen Anteil der Patienten, liegt nicht vor. Mögliche Ursachen können z.B. das Nichterreichen einer Remission oder die Nichtdurchführung einer alloHSZT trotz Remission aufgrund patientenindividueller Faktoren sein. Das Nichterreichen einer Remission schließt die Durchführung einer alloHSZT jedoch nicht grundsätzlich aus. Weitere mögliche Ursachen können z.B. der Allgemeinzustand, das Alter, das Fehlen eines passenden Spenders, eine vorangegangene alloHSZT, der Versorgungskontext oder patientenindividuelle Gründe sein.

Laut Leitlinien stellt eine alloHSZT für das vorliegende Anwendungsgebiet die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar. Die Umsetzung dieses Endpunktes in der Studie TOWER ist jedoch unklar, wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt liegen nicht vor, weshalb diese keine belastbaren Aussagen zu Therapieeffekten auf die Durchführung bzw. Möglichkeit der Durchführung einer alloHSZT erlauben. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

Symptomatik

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie TOWER mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des ALLSS-Fragebogens. Bei dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein valides Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten. Der ALLSS-Fragebogen erfasst Symptome, die grundsätzlich bei Patienten mit ALL auftreten können und besteht aus zwölf Einzelfragen und neun daraus abgeleiteten Skalen. Der Fragebogen ist nicht validiert.

Mit dem EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte erfasst. Im Fall des ALLSS-Fragebogens wurde ebenfalls die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik erhoben.

Bezogen auf die Full-Analysis-Set (FAS)-Population, welche der Intention-to-Treat (ITT)-Population entspricht, lagen lediglich zu Baseline für mindestens ca. 70 % oder mehr der Patienten in beiden Behandlungsarmen Daten zum EORTC QLQ-C30- bzw. ALLSS-Fragebogen vor. Ausschließlich für den Blinatumomab-Arm in Zyklus 1 bis zum Tag 15 lag die Rücklaufquote bei > 70 %. Zu allen anderen Erhebungszeiten, bzw. im SOC-Chemotherapie-Arm im Generellen, lag diese unter < 70 %

Des Weiteren unterschieden sich die Rücklaufquoten erheblich zwischen dem Blinatumomab- und dem Kontrollarm. Beispielsweise erfolgte eine vollständige Beantwortung des EORTC QLQ-C30 zu Baseline gemäß der FAS-Population im Blinatumomab-Arm in 226 von 271 Fällen (83,4 %) und im SOC-Chemotherapie-Arm in 90 von 134 Fällen (67,2 %). Damit war die Rücklaufquote der vollständig beantworteten Fragebögen im SOC-Chemotherapie-Arm deutlich niedriger als im Blinatumomab-Arm, womit ein relevanter Unterschied in der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

Der pharmazeutische Unternehmer leitet die Rücklaufquoten für die Fragebögen auf der Grundlage der sog. erwarteten Patienten her. Die Anzahl der erwarteten Patienten berechnet er aus der FAS-Population, indem er Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben (Tod, Anfrage des Patienten, unerwünschtes Ereignis) oder bei denen protokollspezifische Kriterien vorlagen, von dieser subtrahiert.

Unter den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Gründen, die eine geringere Rücklaufquote in Bezug auf die FAS-Population bewirken (Tod des Patienten, unerwünschte Ereignisse, protokollspezifische Kriterien, Anfrage des Patienten, Rücknahme der Einwilligungserklärung), wird der Tod des Patienten als eine relevante Begründung angesehen. Jedoch wird auch unter Berücksichtigung des Todes des Patienten eine Rücklaufquote von > 70 % im SOC-Chemotherapie-Arm nie erreicht.

Die weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer angeführten Gründe zur Herleitung der Zahl der erwarteten Patienten (unerwünschte Ereignisse, protokollspezifische Kriterien, Anfrage des Patienten) schließen die Beantwortung der Fragebögen nicht aus bzw. bleiben auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar (Rücknahme der Einwilligungserklärung).

Insgesamt liegen Auswertungen zur Symptomatik lediglich zu Baseline von mindestens ca. 70 % oder mehr der Patienten für beide Behandlungsarme vor. Damit ist ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass die zugehörigen Ergebnisse für die Symptomatik insgesamt als nicht verwertbar angesehen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Da die Rücklaufquoten vergleichbar mit den Rücklaufquoten für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind, werden die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Behandlungsdauern zwischen dem Blinatumomab-Arm (89,0 Jahre) und dem SOC-Chemotherapie-Arm (14,8 Jahre) unterschieden sich deutlich. Ein Vergleich der UE zwischen den Behandlungsarmen unterliegt daher einer Verzerrung zuungunsten von Blinatumomab. Anhand der unadjustierten Ereignisraten zeigen sich statistisch signifikante Nachteile einer Behandlung mit Blinatumomab in den Kategorien schwerwiegende UE (SUE) und Infusionsreaktionen. Dem stehen statistisch signifikante Vorteile für Blinatumomab für die UE Neutropenie und Zytopenie gegenüber.

In Anbetracht der bedeutsamen Unterschiede in den Behandlungszeiten zwischen den Therapiearmen wurden zusätzliche Analysen (Expositionszeit-adjustierte Inzidenzraten), welche die Behandlungszeit auf Patientenebene berücksichtigen, für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE sowie den zu Therapieabbrüchen führenden UE einbezogen. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegt. Die Ergebnisse der Expositionsadjustierung der UE auf Patientenebene zeigen für schwere UE, SUE und den zu Therapieabbrüchen führenden UE statistisch signifikante Vorteile für Blinatumomab.

Für diese Auswertungen auf Basis von Inzidenzdichten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch keine Auswertungen vorgelegt um nachzuweisen, dass eine gleichmäßige Verteilung der UE über die Zeit gegeben ist. Daher ist es fraglich, inwieweit die Auswertung auf Basis von Inzidenzdichten im vorliegenden Fall ein adäquates Vorgehen darstellt. Eine alternative Auswertung auf Basis von Time-to-Event Analysen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Verfügung gestellt. Eine weitere Unsicherheit in der Beurteilung der UE besteht darin, dass für die Endpunkte UE von besonderem Interesse, SUE und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 keine Darstellung der expositionsadjustierten Daten auf Patientenebene nach Preferred Terms erfolgte. Eine Verzerrung der Daten zugunsten von Blinatumomab kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend weisen sowohl die Ergebnisse auf der Grundlage der unadjustierten Ereignisraten als auch die expositionsadjustierten Daten auf Patientenebene gravierende Verzerrungen auf, welche insgesamt dazu führen, dass eine abschließende Bewertung der vorliegenden Daten zu den UE nicht möglich ist.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung Erwachsener mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TOWER vor, in der Blinatumomab mit einer Standard-of-Care-Chemotherapie verglichen wurde.

In Hinblick auf das Gesamtüberleben führte Blinatumomab zu einer moderaten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 3,7 Monaten (7,7 Monate vs. 4,0 Monate).

Eine Bewertung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte nicht vorgenommen werden, da der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist. Es kann daher nicht beurteilt werden, wie sich Blinatumomab auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt. Aussagen zur Lebensqualität und Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Auf Basis der vorliegenden Daten zu den unerwünschten Ereignissen ist ein Nachteil von Blinatumomab gegenüber der Standard-of-Care-Chemotherapie insgesamt unwahr-

scheinlich. Die vorliegenden Daten zu den unerwünschten Ereignissen weisen jedoch Verzerrungen auf, die eine abschließende Bewertung nicht ermöglichen.

In der Gesamtschau wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festgestellt, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erzielt wird, ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen. Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund fehlender aussagekräftiger Daten zur Morbidität und Lebensqualität.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab auf der 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 daher als beträchtlich ein.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Blinatumomab vom 2. Juni 2016 zugrunde gelegt. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

Begründung:

Im Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Spannweite von ca. 60 bis 160 Patienten. Das IQWiG gelangt in seiner Bewertung dieser Zahlen zu der Beurteilung, dass die berechnete Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen und Unklarheiten mit Unsicherheiten behaftet ist.

Für die Berechnung der Inzidenz der ALL ermittelt der pharmazeutische Unternehmer zunächst die Anzahl der Patienten ab 15 Jahren, die in den Jahren 2009 bis 2013 an ALL neu erkrankt sind. Hieraus leitet der pharmazeutische Unternehmer die Obergrenze der Inzidenz ab, gleichwohl Blinatumomab ausschließlich für erwachsene Patienten zugelassen ist.

Die Untergrenze der Inzidenz berechnet der pharmazeutische Unternehmer, indem er den Anteil der 15- bis 17-Jährigen an der Gesamtbevölkerung pro Jahr der Datenabfrage von den Inzidenzzahlen der Patienten ab 15 Jahren anteilig abzieht. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Anteil der 15- bis 17-Jährigen Patienten höher ist als der entsprechende Anteil in der deutschen Wohnbevölkerung, da die ALL häufig bereits bei jüngeren Patienten auftritt.

Hinsichtlich der Patienten mit dem Subtyp B-Vorläufer ALL nennt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil von ca. 72 % aller ALL-Fälle. Für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer jedoch lediglich auf den Anteil der Patienten mit B-Linien ALL; der Anteil der Patienten mit dem Subtyp B-Vorläufer ALL bleibt unberücksichtigt.

Darüber hinaus könnte die Rezidivrate von Patienten mit Ph⁻B-Linien-ALL geringer sein als die Berechnungsgrundlage des pharmazeutischen Unternehmers. Unklar ist hierbei auch, in welchem Grad refraktäre Patienten in diesem Berechnungsschritt berücksichtigt wurden.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Auffassung, dass die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen keine bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Blinatumomab vom 2. Juni 2016 darstellt, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu BLINCYTO® (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003731/WC500198228.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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: 1. November 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

laut Fachinformation:

Patienten können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 4 Wochen. Die Behandlungszyklen werden durch ein zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall getrennt. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Für die Darstellung im Beschluss wurden die Kosten für die maximale Dauer von 5 Zyklen berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Blinatumomab	In Zyklen: 28 Tage pro Zyklus	5	28	140

Verbrauch:

1. Zyklus

Im 1. Behandlungszyklus erhält der Patient zunächst Blinatumomab für 7 Tage in einer Dosierung von 9 µg / Tag / Patient. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 96 h (entspricht 4 Tage) 2 Durchstechflaschen (DSF) BLINCYTO 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 9 µg / Tag / Patient zu erreichen. Für eine weitere Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 72 h (entspricht 3 Tage) wird laut Fachinformation 1 DSF BLINCYTO 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 9 µg / Tag / Patient zu erreichen. Für die ersten 7 Behandlungstage werden also in Summe 3 DSF mit jeweils 38,5 µg Blinatumomab benötigt.

Für die folgenden 21 Tage des 1. Behandlungszyklus soll der Patient eine Dosierung von 28 µg / Tag / Patient erhalten. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 96 h (entspricht 4 Tage) 4 DSF BLINCYTO 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen. Es sind 5 von derartig befüllten Infusionspumpen notwendig, um den Patienten für 20 Tage zu versorgen. Für die Herstellung von 5 Infusionspumpen werden 20 DSF BLINCYTO 38,5 µg benötigt. Für einen weiteren Tag kann eine Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 24 h befüllt werden, für deren Herstellung 1 Packung BLINCYTO 38,5 µg notwendig ist, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen.

Für die verbleibenden 21 Tage des 1. Behandlungszyklus sind in Summe also 21 DSF notwendig um die Infusionspumpen entsprechend den Dosierungs- und Herstellungsvorschriften zu befüllen.

2. – 5. Zyklus

Für die folgenden 4 Zyklen soll der Patient Blinatumomab in einer Dosierung von 28 µg / Tag / Patient über jeweils 28 Tage erhalten. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 96 h (entspricht 4 Tage) 4 DSF BLINCYTO 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen. Es sind 7 von derartig befüllten Infusionspumpen notwendig, um den Patienten für 28 Tage, also für 1 Zyklus zu versorgen. Für die Herstellung von 7 Infusionspumpen werden 28 DSF BLINCYTO 38,5 µg benötigt. Bei der Durchführung von 4 Zyklen werden dann insgesamt 112 DSF benötigt.

1. Zyklus

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Behandlungstage	Jahresdurchschnittsverbrauch
Blinatumomab	9 µg / Tag / Patient	38,5 µg	7	3 Durchstechflaschen mit 38,5 µg
	28 µg / Tag / Patient	38,5 µg	21	21 Durchstechflaschen mit 38,5 µg

2. – 5. Zyklus

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Behandlungstage	Jahresdurchschnittsverbrauch
Blinatumomab	28 µg / Tag / Patient	38,5 µg	112	112 Durchstechflaschen mit 38,5 µg

In Summe werden bei der Durchführung von 5 Behandlungszyklen 136 Durchstechflaschen pro Patient benötigt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Blinatumomab	2 828,76 € (38,5 µg, 1 Durchstechflasche)	2 668,71 € [1,77 € ³ ; 158,28 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. 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

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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 13. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2017 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 8. November 2017 fertiggestellt.

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 21. November 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. November 2017 14. November 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Dezember 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken